

⑫ 公開特許公報(A) 昭62-155279

⑤ Int. Cl.⁴
C 07 D 487/04識別記号
1 3 4庁内整理番号
7169-4C

⑬ 公開 昭和62年(1987)7月10日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全47頁)

⑭ 発明の名称 新規なβ-ラクタム化合物

⑮ 特 願 昭60-247948

⑯ 出 願 昭60(1985)11月7日

優先権主張 ⑰ 昭59(1984)11月8日 ⑱ 日本(JP) ⑲ 特願 昭59-234064

⑳ 発 明 者 砂 川 潤 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内

㉑ 発 明 者 松 村 春 記 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内

㉒ 発 明 者 井 上 孝 明 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内

㉓ 発 明 者 深 沢 万 左 友 宝塚市高司4丁目2番1号 住友製薬株式会社内

㉔ 出 願 人 住友製薬株式会社 大阪市東区道修町2丁目40番地

㉕ 代 理 人 弁理士 大 家 邦 久

最終頁に続く

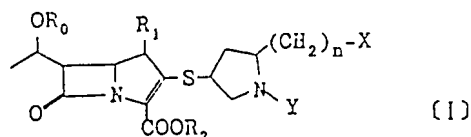
明 細 書

1. 発明の名称

新規なβ-ラクタム化合物

2. 特許請求の範囲

1) 一般式(1)



(式中、 R_1 は水素原子または低級アルキル基を示し、 R_2 は水素原子またはカルボキシ基の保護基を示し、 R_0 は水素原子または水酸基の保護基を示し、 X は一般式(1)



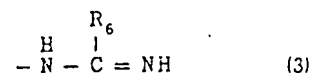
(式中、 R_3 および R_4 は同一でも、異なつていてもよく、水素原子または低級アルキル基を示すか、または R_3 と R_4 が一緒になつてアルキレン基を示す。)

で表わされる基、一般式(2)



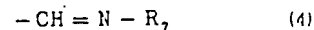
(式中、 Z は $-NH-$ 基または硫素原子を示し、 R_5 はアミノ基、低級アルキル置換アミノ基、低級アルコキシ基または低級アルキル基を示す。)

で表わされる基、一般式(3)



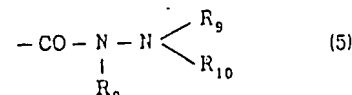
(式中、 R_6 は水素原子または低級アルキル基を示す。)

で表わされる基、一般式(4)



(式中、 R_7 は低級アルキル置換アミノ基または低級アルコキシ基を示す。)

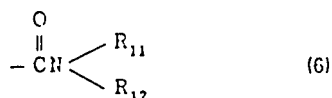
で表わされる基または一般式(5)



(式中、 R_8 、 R_9 および R_{10} は同一でも、異なつていてもよく、水素原子または低級アルキル基を示す。)

す。)

で表わされる基を示すか、またはXはアミノ基、保護されたアミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、シアノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基または低級アルカンスルホニル基を示し、Yは水素原子、アミノ基の保護基、一般式(6)



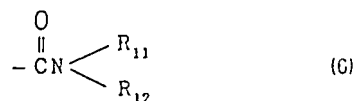
(式中、 R_{11} および R_{12} は同一でも、異なつていてもよく、水素原子または低級アルキル基を示す。) で表わされる基、または一般式(7)



(式中、 R_{20} は水素原子または低級アルキル基を示す。)

で表わされる基を示し、 n は1~4の整数を示す。) で表わされる β -ラクタム化合物またはその塩。

で表わされる基を示すか、または X_c はアミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基または低級アルカンスルホニル基を示し、 Y_c は水素原子、一般式(6)



で表わされる基または一般式(7)



で表わされる基を示す。)

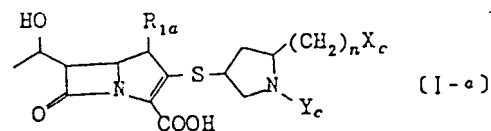
で表わされる化合物である特許請求の範囲第1項に記載の β -ラクタム化合物およびその塩。

3. 発明の詳細な説明

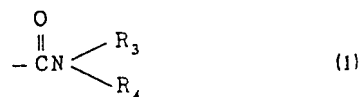
本発明は抗菌作用を有するか、または抗菌作用を有する化合物の中間体である新規な β -ラクタム化合物及びその塩に関する。

チエナマイシンをはじめとするカルバペネム化合物がすぐれた抗菌作用を示すことから多くの研

2) 一般式(1)で示される化合物が一般式(1-a)



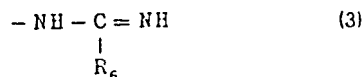
(式中、 R_{1a} は水素原子または低級アルキル基を示し、 X_c は一般式(1)



で表わされる基、一般式(2)



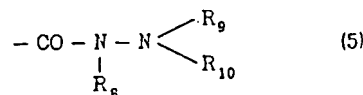
で表わされる基、一般式(3)



で表わされる基、一般式(4)



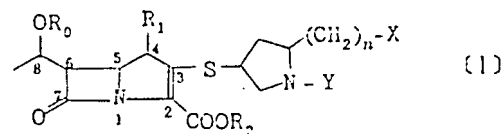
で表わされる基または一般式(5)



究グループで、その研究がなされ、数多くのカルバペネム誘導体が報告されている。

本発明者らも抗菌剤としてすぐれたカルバペネム化合物を目標に鋭意研究を重ねた結果、一般式(1)で表わされる化合物が強力な抗菌作用を有するか、あるいはその前駆体となりうることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は一般式(1)



(式中、 R_1 は水素原子または低級アルキル基を示し、 R_2 は水素原子またはカルボキシ基の保護基を示し、 R_0 は水素原子または水酸基の保護基を示し、 X は一般式(1)



(式中、 R_3 および R_4 は同一でも、異なつてい

もよく、水素原子または低級アルキル基を示すか、または R_3 と R_4 が一緒になつてアルキレン基を示す。)

で表わされる基、一般式(2)



(式中、Zは-NH-基または酸素原子を示し、 R_5 はアミノ基、低級アルキル置換アミノ基、低級アルコキシ基または低級アルキル基を示す。)
で表わされる基、一般式(3)



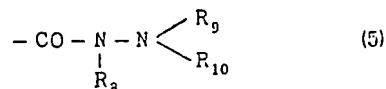
(式中、 R_6 は水素原子または低級アルキル基を示す。)

で表わされる基、一般式(4)



(式中、 R_7 は低級アルキル置換アミノ基、または低級アルコキシ基を示す。)

で表わされる基または一般式(5)



で表わされる基を示し、 n は1~4の整数を示す。)
で表わされる新規な β -ラクタム化合物またはその塩及びその製造法に関するものである。

前記一般式(1)中、 R_1 は、好適には水素原子、例えば、メチル基、エチル基のような $C_1 \sim C_3$ 低級アルキル基である。 R_2 で示されるカルボキシル基の保護基としては、例えばメチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチルのような直鎖状若しくは分枝鎖状の炭素数1~4の低級アルキル基、例えば2-ヨウ化エチル、2,2,2-トリクロロエチルのようなハロゲン低級アルキル基、例えばメトキシメチル、エトキシメチル、イソブトキシメチルのような低級アルコキシメチル基、例えばアセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、ピパロイルオキシメチルのような低級脂肪酸アシルオキシメチル基、例えば1-メトキシカルボニルオキシエチル、1-エトキシカルボニルオキシエチルのような1-低級アルコキシカルボニルオキシエチル基、例えばベンジル、p-メトキシベンジル、o-ニトロベンジ

(式中、 R_8 、 R_9 および R_{10} は同一でも、異なつていてもよく、水素原子または低級アルキル基を示す。)

で表わされる基を示すか、またはXはアミノ基、保護されたアミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、シアノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基または低級アルカンスルホニル基を示し、Yは水素原子、アミノ基の保護基、一般式(6)



(式中、 R_{11} および R_{12} は同一でも、異なつていてもよく、水素原子または低級アルキル基を示す。)
で表わされる基、または一般式(7)



(式中、 R_{20} は水素原子または低級アルキル基を示す。)

ル、p-ニトロベンジルのようなアラルキル基、ベンズヒドリル基、およびフタリル基等をあげることができる。

R_0 で示される水酸基の保護基としては、例えばtert-ブチルオキシカルボニルのような低級アルコキシカルボニル基、例えば2-ヨウ化エチルオキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエチルオキシカルボニルのようなハロゲンアルコキシカルボニル基、例えばベンジルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、o-ニトロベンジルオキシカルボニルのようなアラルキルオキシカルボニル基、例えばトリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリルのようなトリアルキルシリル基等をあげることができる。

Xが一般式(1)、(2)、(3)、(4)または(5)で表わされる基である場合について、次に説明する。

一般式(1)の R_3 及び R_4 で示される低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基等の $C_1 \sim C_4$ 低級アルキル基があげられ、ま

た R_3 と R_4 が一緒になつてアルキレン基を示す場合には、該アルキレン基はN-原子と結合して、例えばアジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペラジン等の3~7員環を形成する。

一般式(2)の R_5 で示される低級アルキル置換アミノ基としては、例えばメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基等の C_1-C_3 低級アルキル置換アミノ基を、低級アルコキシ基としては、例えばメチルオキシ基、エチルオキシ基、プロピルオキシ基等の C_1-C_3 低級アルコキシ基を、低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基等の C_1-C_3 低級アルキル基をあげることができる。

一般式(3)の R_6 で示される低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル基等の C_1-C_3 低級アルキル基をあげることができる。

一般式(4)の R_7 で示される低級アルキル置換アミノ基としては、例えばメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基等の C_1-C_3 低級アルキル置換アミノ基を、低級ア

シ基、イソプロピルオキシ基等の C_1-C_3 低級アルコキシ基を、低級アルキルチオ基としては、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基等の C_1-C_3 低級アルキルチオ基を、低級アルカンシルホニル基としては、例えばメタンスルホニル基、エタンスルホニル基、プロパンスルホニル基等の低級アルカンシルホニル基をあげることができる。

次に一般式(1)のYについて述べると、アミノ基の保護基としては先に述べたアミノ基の保護基と同様の例を、一般式(6)の R_{11} 及び R_{12} で示される低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、イソプロピル基、n-プロピル基等の C_1-C_4 低級アルキル基等を、また一般式(7)の R_{20} で示される低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、イソプロピル基等の C_1-C_3 低級アルキル基等をあげることができる。

前記一般式(1)において R_2 が水素原子であるカルボン酸化合物は、必要に応じて塩、特に薬理學上許容される塩の形にすることができる。その

ルコキシ基としては、例えばメチルオキシ基、エチルオキシ基、プロピルオキシ基等の C_1-C_3 低級アルコキシ基をあげることができる。

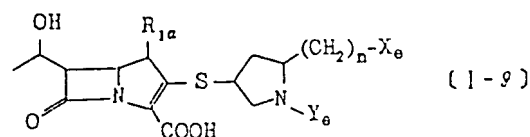
一般式(5)の R_8, R_9 および R_{10} で示される低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基等の C_1-C_4 低級アルキル基をあげることができる。

また、Xで示される保護されたアミノ基としては、先に述べた水酸基の保護基と同様の例を、低級アルコキシカルボニル基としては、例えばメチルオキシカルボニル基、エチルオキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基等の C_1-C_4 低級アルキルオキシカルボニル基を、アラキルオキシカルボニル基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基、o-ニトロベンジルオキシカルボニル基等の置換基を有していてもよいアラキルオキシカルボニル基を、低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロピルオキ

ような塩としてはリチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムのような無機金属の塩あるいはアンモニウム、シクロヘキシルアンモニウム、ジイソプロピルアンモニウム、トリエチルアンモニウムのようなアンモニウム塩類をあげることができるが、好適にはナトリウム塩およびカリウム塩である。

また前記一般式(1)においてYが水素原子あるいは一般式(7)で表わされる基である化合物、またはXがアミノ基、一般式(3)で示される基である化合物等の塩基性を有する化合物は、必要に応じて塩、特に薬理學上許容される塩の形にすることができる。そのような塩としては、例えば塩酸、硫酸等の酸との塩類をあげることができる。

一般式(1)で表わされる本発明化合物群の中で好適な化合物としては、一般式(1-9)

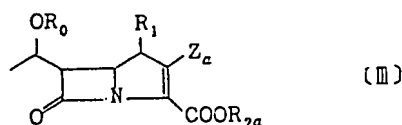


(式中、 R_{1a} は水素原子またはメチル基を示し、 X_a は前記一般式(1)、(2)、(3)、(4)または(5)で表わされる基を示すか、または X_a はアミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基または低級アルカンスルホニル基を示し、 Y_a は水素原子、一般式(6)で示される置換基または一般式(7)で示される置換基を示し、 n は前記と同じ意味を表わす。)

で表わされる化合物をあげることができる。

以下に本発明化合物の製造法について説明する。

(I) 一般式(III)

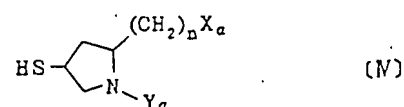


(式中、 R_0 および R_1 は前記と同じ意味を表わし、 R_{2a} はカルボキシル基の保護基を示し、 Z_a は水酸基の反応性エステル基を示す。)

で表わされるアルコールの反応性エステルを一般式(IV)

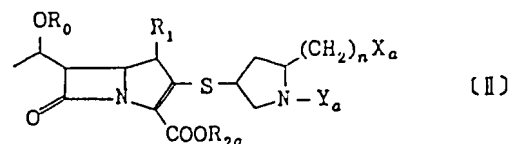
ができる。

ここで Z_a で示される水酸基の反応性エステルとしては、例えば置換もしくは無置換アリアルスルホン酸エステル、低級アルカンスルホン酸エステル、ハロゲン低級アルカンスルホン酸エステルおよびジアリアルホスホリツクアシッドエステルならびにハロゲン化水素とのエステルであるハロゲン化物などをあげることができる。さらに、置換もしくは無置換アリアルスルホン酸エステルとしては、例えばベンゼンスルホン酸エステル、p-トルエンスルホン酸エステル、p-ニトロベンゼンスルホン酸エステル、p-ブロモベンゼンスルホン酸エステルなどを、低級アルカンスルホン酸エステルとしては、例えばメタンスルホン酸エステル、エタンスルホン酸エステルなどを、ハロゲン低級アルカンスルホン酸エステルとしては、例えばトリフルオロメタンスルホン酸エステルなどを、ジアリアルホスホリツクアシッドエステルとしては、例えばジフェニルホスホリツクアシッドエステルなどを、またハロゲン化物としては、



(式中、 X_a は前記一般式(1)、(2)、(4)または(5)で表わされる基を示すか、または X_a は保護されたアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、シアノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、または低級アルカンスルホニル基を示し、 Y_a はアミノ基の保護基または一般式(6)で示される置換基を示し、 n は前記と同じ意味を示す。)

で表わされるメルカプト化合物を不活性溶媒中、塩基の存在下で反応させて一般式(II)



(式中、 R_0 、 R_1 、 R_{2a} 、 X_a 、 Y_a 及び n は前記と同じ意味を表わす。)

で表わされるβ-ラクタム化合物を製造すること

例えば塩素、臭素、ヨウ素化物などをあげることができる。このようなアルコールの反応性エステルの中で好適なものとしては、p-トルエンスルホン酸エステル、メタンスルホン酸エステル、ジフェニルホスホリツクアシッドエステルをあげることができる。

R_{2a} は前記 R_2 における保護基に対応し、そのような保護基の例としても R_2 と同様のものをあげることができる。

本反応で用いられる不活性溶媒としてはジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、ヘキサメチルホスホラミド等をあげることができ、好適なものとしてはアセトニトリル、ジメチルホルムアミドをあげることができる。塩基としては炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、セブトキシカリウム、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン等をあげることができるが、特に好適なものとしてジイソプロピルア

ミンを挙げることができる。

塩基は反応が十分進行するだけの量が必要であり、一般式(N)で表わされる原料メルカプタン化合物に対して通常1～1.5当量を用いて行うことができる。

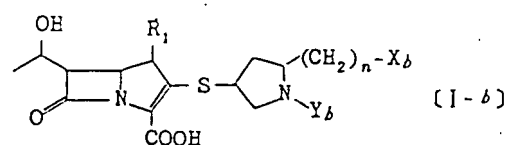
一般式(N)で表わされる原料メルカプタン化合物は、反応が十分進行するだけの量が必要であり、大過剰量を用いることができるが、アルコールの反応性エステル(III)に対して通常1～1.5当量を用いて行うことができる。

反応温度は-78℃～60℃の範囲で行われるが、-40℃～40℃の範囲が好適である。

なお、反応終了後は通常の有機化学的手法によつて成膜体を取り出すことができる。

次に、このようにして得られた一般式(II)で表わされる化合物からは、必要に応じて R_0 における水酸基の保護基の除去反応、 X_a 及び Y_a におけるアミノ基の保護基の除去反応、カルボキシ基の保護基 R_{2a} の除去反応を適宜組合せて行うことにより、一般式(I-b)

ルボキシ基の保護基 R_{2a} がハロゲンアルキル基、アラルキル基またはベンズヒドリル基である化合物は適当な還元反応に付することによつて保護基を除去することができる。そのような還元反応としては保護基がハロゲンアルコキシカルボニル基やハロゲンアルキル基である場合には酢酸、テトラヒドロフラン、メタノール等の有機溶媒と亜鉛による還元が好適であり、保護基がアラルキルオキシカルボニル基、アラルキル基、ベンズヒドリル基である場合には白金あるいはパラジウム炭素のような触媒を用いる接触還元反応が好適である。この接触還元反応で使用される溶媒としては、メタノール、エタノールのような低級アルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類もしくは酢酸、またはこれらの有機溶媒と水あるいはリン酸、モルホリノプロパンスルホン酸等の緩衝液との混合溶剤が好適である。反応温度は0℃～100℃の範囲で行われるが、0℃～40℃の範囲が好適である。また水素圧は常圧あるいは加圧下で行うことができる。また、保護基

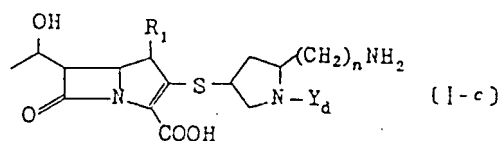


(式中、 R_1 および n は前記と同じ意味を表わし、 X_b は前記一般式(1)、(2)、(4)または(5)で示される基を表わすか、または X_b はアミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、シアノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基または低級アルカンシルホニル基を表わし、 Y_b は水素原子または前記一般式(6)で示される基を表わす。) であらわれる β -ラクタム化合物を製造することができる。

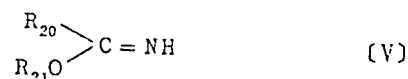
保護基の除去はその種類により異なるが、一般に知られている方法によつて除去される。例えば前記一般式(II)において、 R_0 における水酸基の保護基および/または X_a および Y_a におけるアミノ基の保護基がハロゲンアルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基である化合物、カ

が o -ニトロベンジルオキシカルボニル基または o -ニトロベンジル基である場合には、光反応によつても保護基を除去することができる。

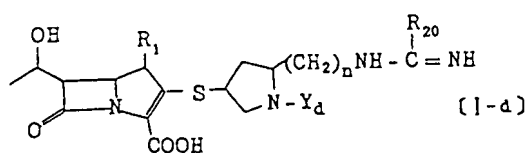
(i) 一般式(I-c)



(式中 R_1 および n は前記と同じ意味を表わし、 Y_d は一般式(6)で表わされる置換基を示す。) であらわれる化合物と一般式(V)



(式中、 R_{20} は前記と同じ意味を示し、 R_{21} は低級アルキル基またはベンジル基を示す。) であらわれる化合物あるいはその酸との塩とをアルカリ性条件下で反応させることにより一般式(I-d)



〔式中 R_1 、 R_{20} 、 n および Y_d は前記と同じ意味を表わす。〕

で表わされる β -ラクタム化合物を製造することができる。

上記一般式 (V) で表わされる化合物の R_{21} としては、例えばメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチルのような炭素数 1~5 の低級アルキル基とベンジル基を挙げることができるが、好適にはメチル、エチルである。また、酸との塩としては塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸等のハロゲン化水素酸の塩をあげることができるが好適には塩酸との塩である。

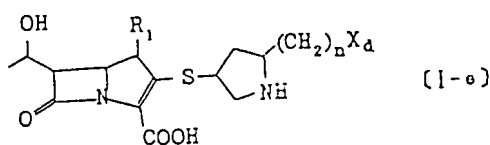
アルカリ性条件下での反応は pH 8~14 の範囲で行うことができるが、好適には pH 9~10 付近である。反応に使用されるアルカリ試剤としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアル

カリ金属水酸化物、水酸化カルシウム、水酸化バリウムのようなアルカリ土類金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩を挙げることができるが、好適には水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物である。また本反応は好適には水を溶媒として実施されるが水と有機溶媒との混合溶媒中でも実施することができる。使用される有機溶媒としてはメタノール、エタノール、 n -プロパノールのようなアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等を挙げることができる。反応は、適宜冷却または加熱することにより抑制または促進することができるが、好適な反応温度は 0℃~室温である。

反応終了後は通常の有機化学的手法により生成体を取り出すことができるが、例えば反応混合物の液性を中性付近とした後吸着樹脂等を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、目的化合物の溶出する部分を分取し、凍結乾燥することにより反

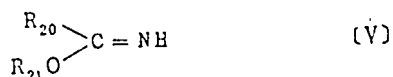
応生成体を得ることができる。

(例) 一般式 (I-e)



〔式中、 R_1 および n は前記と同じ意味を表わし、 X_d は前記一般式 (1)、(2)、(4) または (5) で表わされる基を示すか、または X_d は保護されたアミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アラキルオキシカルボニル基、シアノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、または低級アルカンシルホニル基を示す。〕

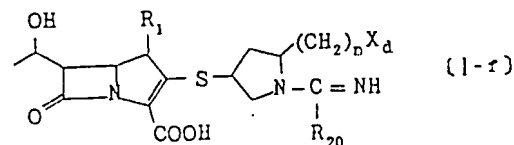
で表わされる化合物と一般式 (V)



〔式中、 R_{20} は水素原子または低級アルキル基を示し、 R_{21} は前記と同じ意味を表わす。〕

で表わされる化合物あるいはその酸との塩とをアルカリ性条件下で反応させることにより一般式

(I-f)



〔式中、 R_1 、 R_{20} 、 n および X_d は前記と同じ意味を表わす。〕

で表わされる β -ラクタム化合物を製造することができる。

上記一般式 (V) で表わされる化合物の酸との塩としては塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸等のハロゲン化水素酸の塩をあげることができるが好適には塩酸との塩である。

アルカリ性条件下での反応は pH 8~14 の範囲で行うことができるが好適には pH 9~10 付近である。反応に使用されるアルカリ試剤として水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物、水酸化カルシウム、水酸化バリウムのようなアルカリ土類金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸

塩を挙げることができるが、好適には水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物である。また本反応は好適には水を溶媒として実施されるが水と有機溶媒との混合溶媒中でも実施することができる。使用される有機溶媒としてはメタノール、エタノール、*n*-プロパノールのようなアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等を挙げることができる。反応は、適宜冷却または加熱することにより抑制または促進することが可能であり、好適な反応温度は0℃～室温である。

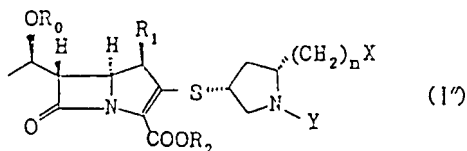
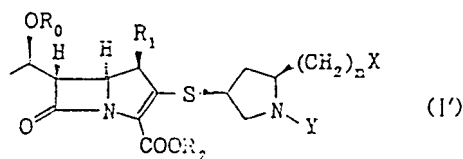
反応終了後は通常の有機化学的手法により生成体を取り出すことができ、例えば反応混合物の液相を中性付近とした後吸着樹脂等を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、目的化合物の溶出する部分を分取し、濃縮乾燥することにより反応生成体を得ることができる。

前記一般式(1)で示される化合物には次式

好適なものとしてはR配位を挙げることができる。

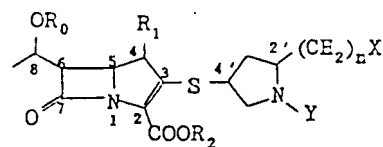
更に好適なものとしては、 R_1 が水素原子の場合には(5R, 6S, 8R)配位、(5R, 6R, 8R)配位を有する化合物を、 R_1 が低級アルキル基である場合には(4R, 5S, 6S, 8R)配位、(4R, 5S, 6R, 8R)配位を有する化合物を挙げることができる。

最も好適な配位の化合物としては次の式(1')または(1'')で示す化合物を挙げることができる。



(式中、 R_0 , R_1 , R_2 , X, Yおよびnは前記と同じ意味を表わす。)

このような配位を有する異性体を製造する場合には原料化合物(III)と(IV)において各々対応する異



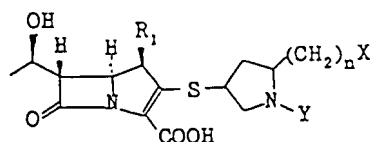
に示されるように、カルバペネム骨格の4位、5位、6位、および8位の不斉炭素に基づく光学異性体および立体異性体が存在し、これらの異性体が便宜上すべて単一の式で示されているが、これによつて本発明の記載の範囲は限定されるものではなく、本発明は各不斉炭素原子に基づく、すべての異性体及び異性体混合物を含むものである。しかしながら、5位、6位の立体配位については、好適には、 R_1 が水素原子の場合5位の炭素原子がR配位を有する(5R, 6S)配位、(5R, 6R)配位の化合物を、 R_1 が低級アルキル基である場合には、5位の炭素原子がS配位を有する(5S, 6S)配位、(5S, 6R)配位の化合物を挙げることができる。8位については、好適なものとしてR配位を有する化合物を選択することができる。また4位についてはR配位とS-配位の異性体があり、







性体を使用することができる。





前記一般式(1)で示される本発明化合物は3位に各種の2-置換ピロリジン-4-イルチオ基を有し、4位に低級アルキル基を有する新規なカルバペネム誘導体群であり、これらの化合物は優れた抗菌活性を表わし、医薬として有用な化合物であるか、あるいはそれらの活性を表わす化合物の重要中間体である。





本発明によつて得られる R_0 および R_2 が水素原子である前記一般式(1)を有する化合物の具体例としては、例えば以下の表1に示した化合物を挙げることができる。なお表1中、Meはメチル基、Etはエチル基、Acはアセチル基、Prはプロピル基を表わす。



表 1









№	R ₁	n	X	Y	№	R ₁	n	X	Y
1	H	1	CONH ₂	H	16	Me	1	COOEt	H
2	Me	1	CONH ₂	H	17	H	1	NHCONH ₂	H
3	H	1	CONHMe	H	18	Me	1	NHCONH ₂	H
4	Me	1	CONHMe	H	19	H	1	NHCONHMe	H
5	H	1	CONMe ₂	H	20	Me	1	NHCONHMe	H
6	Me	1	CONMe ₂	H	21	H	1	NHCONMe ₂	H
7	H	1	CON 	H	22	Me	1	NHCONMe ₂	H
8	Me	1	CON 	H	23	H	1	NHAc	H
9	H	1	CON 	H	24	Me	1	NHAc	H
10	Me	1	CON 	H	25	H	1	NHCOOMe	H
11	H	1	CON 	H	26	Me	1	NHCOOMe	H
12	Me	1	CON 	H	27	H	1	NHCOOEt	H
13	H	1	COOMe	H	28	Me	1	NHCOOEt	H
14	Me	1	COOMe	H	29	H	1	OAc	H
15	H	1	COOEt	H	30	Me	1	OAc	H

№	R ₁	n	X	Y	№	R ₁	n	X	Y
31	H	1	OCONH ₂	H	46	Me	1	CONHMe	CH=NH
32	Me	1	OCONH ₂	H	47	H	1	CONHMe	C=NH Me
33	H	1	OCONHMe	H					
34	Me	1	OCONHMe	H	48	Me	1	CONHMe	C=NH Me
35	H	1	OCONMe ₂	H					
36	Me	1	OCONMe ₂	H	49	H	1	CONMe ₂	CH=NH
37	H	1	NH-CH=NH	CONMe ₂	50	Me	1	CONMe ₂	CH=NH
38	Me	1	NH-CH=NH	CONMe ₂	51	H	1	CONMe ₂	C=NH Me
39	H	1	NH-C=NH Me	CONMe ₂	52	Me	1	CONMe ₂	C=NH Me
40	Me	1	NH-C=NH Me	CONMe ₂					
41	H	1	CONH ₂	CH=NH	53	H	1	CON 	CH=NH
42	Me	1	CONH ₂	CH=NH	54	Me	1	CON 	CH=NH
43	H	1	CONH ₂	C=NH Me	55	H	1	CON 	C=NH Me
44	Me	1	CONH ₂	C=NH Me	56	Me	1	CON 	C=NH Me
45	H	1	CONHMe	CH=NH	57	H	1	NHCONMe ₂	CH=NH
					58	Me	1	NHCONMe ₂	CH=NH

\mathcal{A}	R_1	n	X	Y	\mathcal{A}	R_1	n	X	Y
59	H	1	NHCONMe ₂	C = NH Me	76	Me	1	OCOOMe	H
		1			77	H	1	OCOOEt	H
60	Me	1	NHCONMe ₂	C = NH Me	78	Me	1	OCOOEt	H
					79	H	1	COOH	H
61	H	1	CONHEt	H	80	Me	1	COOH	H
62	Me	1	CONHEt	H	81	H	2	CONH ₂	H
63	H	1	CONEt ₂	H	82	Me	2	CONH ₂	H
64	Me	1	CONEt ₂	H	83	H	2	CONHMe	H
65	H	1	NHCONHEt	H	84	Me	2	CONHMe	H
66	Me	1	NHCONHEt	H	85	H	2	CONMe ₂	H
67	H	1	NHCONEt ₂	H	86	Me	2	CONMe ₂	H
68	Me	1	NHCONEt ₂	H	87	H	2	CON 	H
69	H	1	OCONHEt	H	88	Me	2	CON 	H
70	Me	1	OCONHEt	H	89	H	2	CON 	H
71	H	1	OCONEt ₂	H	90	Me	2	CON 	H
72	Me	1	OCONEt ₂	H	91	H	2	COOMe	H
73	H	1	OCOOEt	H	92	Me	2	COOMe	H
74	Me	1	OCOOEt	H	93	H	2	COOH	H
75	H	1	OCOOMe	H	94	Me	2	COOH	H

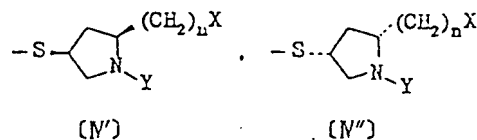
\mathcal{A}	R_1	n	X	Y	\mathcal{A}	R_1	n	X	Y
95	H	2	CONH ₂	CH = NH	108	Me	3	CONH ₂	H
96	Me	2	CONH ₂	CH = NH	109	H	3	CONHMe	H
97	H	2	CONH ₂	C = NH Me	110	Me	3	CONHMe	H
					111	H	3	CONMe ₂	H
98	Me	2	CONH ₂	C = NH Me	112	Me	3	CONMe ₂	H
					113	H	3	CON 	H
99	H	2	CONHMe	CH = NH	114	Me	3	CON 	H
100	Me	2	CONHMe	CH = NH	115	H	3	COOMe	H
101	H	2	CONHMe	C = NH Me	116	Me	3	COOMe	H
					117	H	3	COOH	H
102	Me	2	CONHMe	C = NH Me	118	Me	3	COOH	H
					119	H	3	CONH ₂	CH = NH
103	H	2	CONMe ₂	CH = NH	120	Me	3	CONH ₂	CH = NH
104	Me	2	CONMe ₂	CH = NH	121	H	3	CONH ₂	C = NH Me
105	H	2	CONMe ₂	C = NH Me					
					122	Me	3	CONH ₂	C = NH Me
106	Me	2	CONMe ₂	C = NH Me					
					123	H	3	CONHMe	CH = NH
107	H	3	CONH ₂	H	124	Me	3	CONHMe	CH = NH

№	R ₁	n	X	Y	№	R ₁	n	X	Y
125	H	3	CONHMe	C = NH Me	140	Me	4	COOH	H
126	Me	3	CONHMe	C = NH Me	141	H	4	CON 	H
127	H	3	CONMe ₂	CH = NH	142	Me	4	CON 	H
128	Me	3	CONMe ₂	CH = NH	143	H	4	CONH ₂	CH = NH
129	H	3	CONMe ₂	C = NH Me	144	Me	4	CONH ₂	CH = NH
130	Me	3	CONMe ₂	C = NH Me	145	H	4	CONH ₂	C = NH Me
131	H	4	CONH ₂	H	146	Me	4	CONH ₂	C = NH Me
132	Me	4	CONH ₂	H	147	H	4	CONHMe	CH = NH
133	H	4	CONHMe	H	148	Me	4	CONHMe	CH = NH
134	Me	4	CONHMe	H	149	H	4	CONHMe	C = NH Me
135	H	4	CONMe ₂	H	150	Me	4	CONHMe	C = NH Me
136	Me	4	CONMe ₂	H	151	H	4	CONMe ₂	CH = NH
137	H	4	COOMe	H	152	Me	4	CONMe ₂	CH = NH
138	Me	4	COOMe	H	153	H	4	CONMe ₂	C = NH Me
139	H	4	COOH	H					

№	R ₁	n	X	Y	№	R ₁	n	X	Y
154	Me	4	CONMe ₂	C = NH Me	170	Me	1	CONHNH ₂	H
155	H	1	CN	H	171	H	1	CONHNMe ₂	H
156	Me	1	CN	H	172	Me	1	CONHNMe ₂	H
157	H	1	CH = N-OMe	H	173	H	1	CONMeNMe ₂	H
158	Me	1	CH = N-OMe	H	174	Me	1	CONMeNMe ₂	H
159	H	1	CH = N-OEt	H	175	H	1	CONHNEt ₂	H
160	Me	1	CH = N-OEt	H	176	Me	1	CONHNEt ₂	H
161	H	1	CH = NNMe ₂	H	177	H	1	CONMeNEt ₂	H
162	Me	1	CH = NNMe ₂	H	178	Me	1	CONMeNEt ₂	H
163	H	1	CH = NNEt ₂	H	179	H	1	CONMeN 	H
164	Me	1	CH = NNEt	H	180	Me	1	CONMeN 	H
165	H	1	CH = NN 	H	181	H	1	OH	H
166	Me	1	CH = NN 	H	182	Me	1	OH	H
167	H	1	CH = NNHMe	H	183	H	1	SMe	H
168	Me	1	CH = NNHMe	H	184	Me	1	SMe	H
169	H	1	CONHNH ₂	H	185	H	1	SEt	H
					186	Me	1	SEt	H

K	R ₁	n	X	Y	K	R ₁	n	X	Y
187	H	1	S-n-Pr	H	206	Me	1	O-1Pr	H
188	Me	1	S-n-Pr	H	207	H	1	OH	CH=NH
189	H	1	S-i-Pr	H	208	Me	1	OH	CH=NH
190	Me	1	S-i-Pr	H	209	H	1	OH	C=NH Me
191	H	1	SO ₂ Me	H	210	Me	1	OH	C=NH Me
192	Me	1	SO ₂ Me	H	211	H	1	SMe	CH=NH
193	H	1	SO ₂ Et	H	212	Me	1	SMe	CH=NH
194	Me	1	SO ₂ Et	H	213	H	1	SMe	C=NH Me
195	H	1	SO ₂ nPr	H	214	Me	1	SMe	C=NH Me
196	Me	1	SO ₂ nPr	H	215	H	1	SO ₂ Me	CH=NH
197	H	1	SO ₂ 1Pr	H	216	Me	1	SO ₂ Me	CH=NH
198	Me	1	SO ₂ 1Pr	H	217	H	1	SO ₂ Me	C=NH Me
199	H	1	OMe	H	218	Me	1	SO ₂ Me	C=NH Me
200	Me	1	OMe	H					
201	H	1	OEt	H					
202	Me	1	OEt	H					
203	H	1	O-nPr	H					
204	Me	1	O-nPr	H					
205	H	1	O-1Pr	H					

K	R ₁	n	X	Y
219	H	1	OMe	CH=NH
220	Me	1	OMe	CH=NH
221	H	1	OMe	C=NH Me
222	Me	1	OMe	C=NH Me



(式中、X、Y および n は前記と同じ意味を表わす。)

原料化合物である化合物(III)は、一般式(VI)

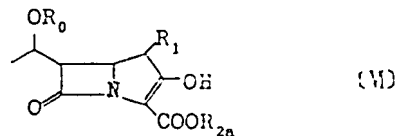


表1に例示した化合物においては前述したように立体異性体が存在し、例示化合物は、すべての異性体を含むものである。

しかしながら好適なものとしてカルバペネム骨格としては(4R, 5S, 6S, 8R)、(4R, 5S, 6R, 8R)配位を有するものを挙げるができる。また3位置換基であるピロリジニルチオ基については、好適なものとしては次式で表わされる配位を有するものを挙げるができる。

(式中、R₀、R₁ および R_{2a} は前記と同じ意味を表わす。)

で表わされる化合物を、例えばベンゼンスルホンクロリド、p-トルエンスルホンクロリド、p-トルエンスルホン酸無水物、p-ニトロベンゼンスルホン酸無水物、p-ブロモベンゼンスルホンクロリド等の置換もしくは無置換アールスルホン化剤、例えばメタンスルホン酸無水物、メタンスルホンクロリド、エタンスルホンクロリド、

ロリド等の低級アルカンスルホニル化剤、例えばトリフルオロメタンスルホン酸無水物、トリフルオロメタンスルホニルクロリド等のハロゲン低級アルカンスルホニル化剤、例えばジフェニルクロロホスフェート等のジアリールホスホニル化剤または、例えばトリフェニルホスフィンジクロリド、トリフェニルホスフィンジブロミド、オキザリルクロリド等のハロゲン化剤と、塩化メチレン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-ジメチルアミノピリジン等の塩基の存在下で処理することにより製造することができる。

上記一般式(VI)であらわされる化合物は公知の方法、例えば R_1 が水素原子である場合には、

- (1) 特開昭55-27169号公報
- (2) ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティ (J. Am. Chem. Soc.), 103巻, 6765頁~6767頁(1981年)
- (3) ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサエティ・

活性を有し、特にグラム陰性菌に極めてすぐれた抗菌力を示す抗菌剤として有用であるか、またはそのような抗菌剤を製造するうえでの重要合成中間体として有用である。

チエナマイシンをはじめカルバペネム系化合物は生体内、特に腎に局在するデヒドロペプテドス-I (DHP-I) に不安定であることが知られているが、本発明化合物、殊に R_1 が β -メチル基である化合物等は各々の化合物によつてその程度は異なるがDHP-Iに対してより安定になつていこともその特徴として挙げることができ、本発明化合物のあるものは、DHP-I に対し極めて安定である。

本発明化合物を細菌感染症を治療する抗菌剤として用いるための投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、シロップ剤等による経口投与あるいは静脈内注射、筋肉内注射、直腸投与などによる非経口投与があげられる。投与量は症状、年齢、体重、投与形態、投与回数等によつて異なるが、通常は成人に対し1日約100~3000mgを

パーキン・I (J. Chem. Soc. Perkin I), 964頁~968頁(1981年)、

R_1 が低級アルキル基である場合には

- (4) ヘテロサイクルズ (Heterocycles), 21巻, 29頁~40頁(1984年)
- (5) 特開昭58-26887号公報
- (6) 特開昭60-104088号公報

に記述の方法によつて製造することができる。

一方原料メルカプタン化合物(N)は各種の方法によつてトランス-4-ヒドロキシ-L-プロリンあるいはシス-4-ヒドロキシ-D-プロリンより製造することができる。

本発明による前記一般式(I)で表わされる新規な β -ラクタム化合物は、スタフィロコッカス・オウレウス、スタフィロコッカス・エピデルミデイス、ストレプトコッカス・パイロジェンス、ストレプトコッカス・ファエカリス、エシエリキア・コリ、プロテウス・ミラビリス、セラシア・マルセツセンス、シュドモナス・エルギノーザ等のグラム陽性菌、グラム陰性菌に対しすぐれた抗菌

1回または数回に分けて投与する。必要に応じて減量あるいは増量することができる。

次に実施例、参考例をあげて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はもちろんこれらによつて何ら限定されるものではない。なお以下の実施例および参考例で用いている略号の意味は次のとおりである。

PNZ: p-ニトロベンジルオキシカルボニル基

PMZ: p-メトキシベンジルオキシカルボニル基

PMB: p-メトキシベンジル基

PNB: p-ニトロベンジル基

Ph: フェニル基

Ac: アセチル基

Mo: メタンスルホニル基

Te: p-トルエンスルホニル基

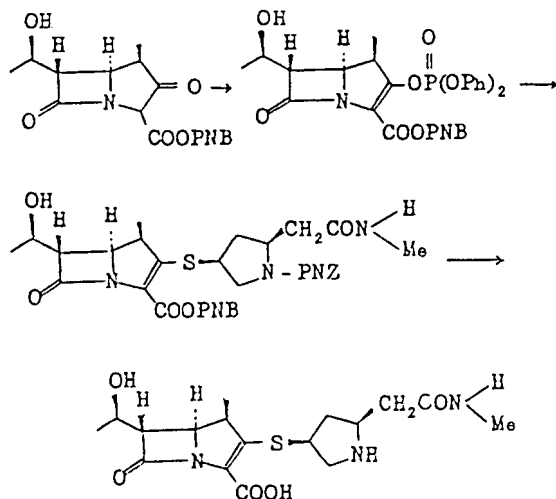
TBDMS: tert-ブチルジメチルシリル基

Me: メチル基

Et: エチル基

t-Bu: tert-ブチル基

実施例 1



1) (4R,5R,6S,8R)-p-ニトロベンジル-4-メチル-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-3,7-ジオン-2-カルボキシレート(511mg)を乾燥アセトニトリル(3.1ml)にとかし、窒素気流中、氷冷下にジイソプロピルエチルアミン(154mg)、次にジフェニルクロロホスフェート(317mg)の乾燥ア

NMR δ (CDCl₃): 1.27(3H, d, J=7Hz), 1.34(3H, d, J=6.2Hz), 2.76(3H, d, J=4.6Hz), 5.21(2H, s), 5.47(1H, d, J=13.6Hz), 6.94(1H, bs), 8.18(4H, d, J=8.8Hz);

2) (4R,5S,6S,8R,2R,4'S)-p-ニトロベンジル-3-[(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-メチルアミノカルボニルメチルピロリジン)-4-イルチオ]-4-メチル-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボキシレート(45mg)をテトラヒドロフラン(21ml)にとかし、モルホリンプロパンスルホン緩衝液(pH 7.0, 14ml)及び常圧の水素圧下で1時間室温で水素添加した後、逆流水洗した10%パラジウム-カーボン(549mg)を加え、常圧の水素圧下で3時間室温で水素添加した。触媒を逆流水洗した後、減圧下テトラヒドロフランを留去し、残液をジクロルメタンで洗浄し、水層を再度減圧下有機溶媒を留去し、残液をポリマークロマトグラフィー(CHP-20P)に付すと1%テトラヒド

ロフラン水溶液で溶出される部分から(4R,5S,6S,8R,2R,4'S)-3-[(2-メチルアミノカルボニルメチルピロリジン)-4-イルチオ]-4-メチル-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボキシレートを得た。

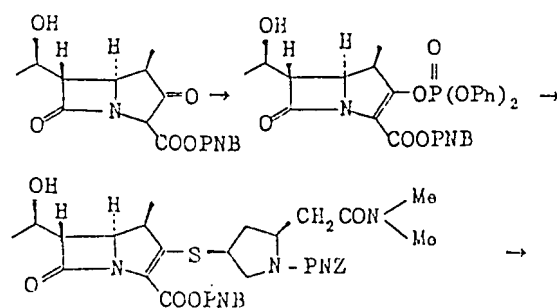
IR_{max}^{CHCl₃} cm⁻¹: 1762, 1700, 1655, 1520, 1403, 1343, 1212;

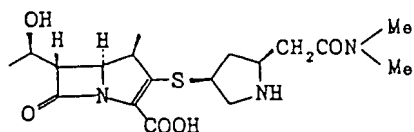
UV_{max}^{H₂O} nm: 298;

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1748, 1650, 1585, 1380, 1250;

NMR δ (D₂O): 1.19(3H, d, J=7Hz), 1.27(3H, d, J=6Hz), 2.72(3H, s), 2.79(2H, d, J=7Hz), 3.44(1H, dd, J=2.6Hz および 6Hz), 4.19(1H, d, J=2.6Hz)。

実施例 2





a) (4R,5R,6S,8R)-p-ニトロベンジル-4-メチル-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-3,7-ジオン-2-カルボキシレート(98mg)を乾燥アセトニトリル(1ml)にとかし、窒素気流中、氷冷下にジイソプロピルエチルアミン(39mg)、次にジフェニルクロロホスフェート(81mg)の乾燥アセトニトリル(0.5ml)の溶液を加え、同温度で1時間攪拌した後、-35℃に冷却しジイソプロピルエチルアミン(35mg)、次に(2R,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-(ジメチルアミノカルボニルメチル)-4-メルカプトピロリジン(99mg)の乾燥アセトニトリル(1ml)の溶液を加え、-20~-30℃で1時間攪拌した。反応液をエーテル-ジクロルメタン(4:1)の溶媒で希釈し、水洗、リン酸-カリウム水溶液洗、

ート(83mg)をテトラヒドロフラン(3.7ml)にとかし、モルホリノプロパンスルホン酸緩衝液(pH 7.0、2.4ml)及び常圧の水素圧下で1時間室温で水素添加した後、濾過水洗した10%パラジウム-カーボン(101mg)を加え、常圧の水素圧下で3時間室温で水素添加した。触媒を濾過した後、減圧下テトラヒドロフランを留去し、残渣をジクロルメタンで洗浄し、水層を再度減圧下有機溶媒を留去し、残渣をポリマークロマトグラフィー(CHP-20P)に付すと1%テトラヒドロフラン水溶液で溶出される部分から(4R,5S,6S,8R,2'R,4'S)-3-[(2-ジメチルアミノカルボニルメチルピロリジン)-4-イルチオ]-4-メチル-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボキシ酸を得た。

UV_{max}^{H₂O} nm: 296;

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1752, 1630, 1390, 1260, 1148;

NMR δ(D₂O): 1.20(3H, d, J=6.9 Hz), 1.27(3H, d, J=6.3 Hz), 2.91(3H, s), 3.02(3H, s)。

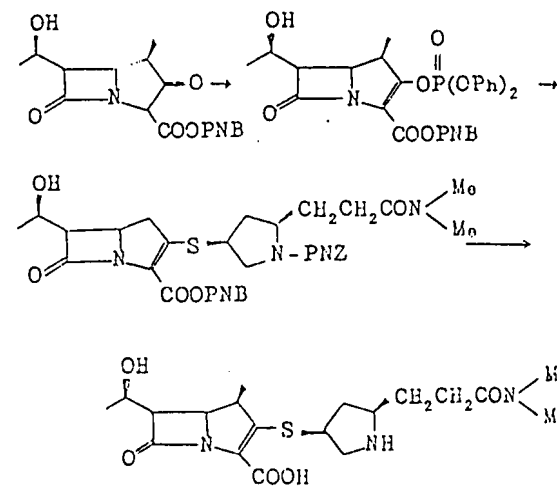
水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し、(4R,5S,6S,8R,2'R,4'S)-p-ニトロベンジル-3-[(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ジメチルアミノカルボニルメチルピロリジン)-4-イルチオ]-4-メチル-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-オン-2-カルボキシレート(88mg)を得た。

IR_{max}^{CHCl₃} cm⁻¹: 1770, 1690, 1690, 1520, 1400, 1345, 1105;

NMR δ(CDCl₃): 1.28(3H, d, J=6.8 Hz), 1.36(3H, d, J=7 Hz), 5.22(2H, s), 5.49(1H, d, J=13.9 Hz), 8.21(4H, d, J=8.8 Hz)。

b) (4R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-p-ニトロベンジル-3-[(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ジメチルアミノカルボニルメチルピロリジン)-4-イルチオ]-4-メチル-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボキシレ

実施例 3



a) (4R,5R,6S,8R)-p-ニトロベンジル-4-メチル-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-3,7-ジオン-2-カルボキシレート(101mg)を乾燥アセトニトリル(1.5ml)にとかし、窒素気流中、氷冷下にジイソプロピルエチルアミン(37mg)、次にジフェニルクロロホスフェート(77mg)の乾燥アセトニトリル(0.8ml)の溶液を加え、同温度で1時

間攪拌した後、 -35°C に冷却しジイソプロピルエチルアミン(40g)、次に〔2R,4S〕-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-(2-ジメチルアミノカルボニルエチル)-4-メルカプトピロリジン(117g)の乾燥アセトニトリル(1ml)の溶液を加え、 $-20\sim-30^{\circ}\text{C}$ で1時間攪拌した。反応液をエーテル-ジクロルメタン(4:1)の溶液で希釈し、水洗、リン酸-カリウム水溶液洗、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶液を留去し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し、(4R,5S,6S,8R,2'R,4'S)-p-ニトロベンジル-3-[(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-(2-ジメチルアミノカルボニルエチルピロリジン)-4-イルチオ]-4-メチル-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ〔3.2.0〕-ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボキレート(90g)を得た。

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 1763, 1700, 1625, 1518, 1400,

1343;

$\text{NMR } \delta(\text{CDCl}_3)$: 1.26(3H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 1.35

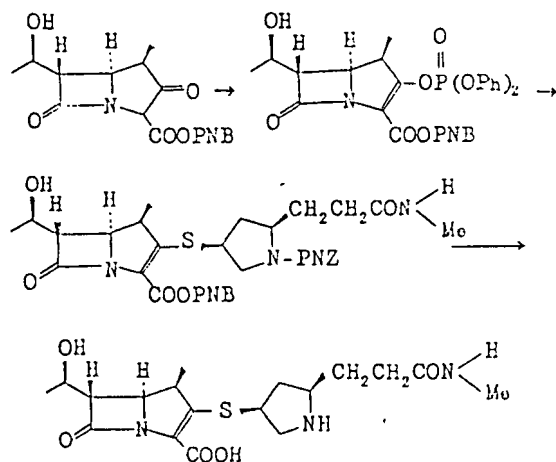
5S, 6S, 8R, 2'R, 4'S)-3-[(2-(2-ジメチルアミノカルボニルエチル)ピロリジン)-4-イルチオ]-4-メチル-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ〔3.2.0〕-ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボン酸を得た。

$\text{UV}_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}} \text{ nm}$: 298;

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 1757, 1620, 1385, 1260, 1145;

$\text{NMR } \delta(\text{D}_2\text{O})$: 1.18(3H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.26(3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 2.90(3H, s), 3.03(3H, s)。

実施例 4



(3H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 2.91(3H, s), 2.95

(3H, s), 5.21(2H, s), 5.48(1H, d, $J=13.6\text{ Hz}$), 8.20(4H, d, $J=8.8\text{ Hz}$)。

b) (4R,5S,6S,8R,2'R,4'S)-p-ニトロベンジル-3-[(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-(2-ジメチルアミノカルボニルエチルピロリジン)-4-イルチオ]-4-メチル-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ〔3.2.0〕-ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボキレート(90g)をテトラヒドロフラン(4ml)にとし、モルホリノプロパンスルホン酸緩衝液(pH 7.0, 2.7ml)及び常圧の水蒸気下で1時間室温で水蒸気添加した後、通過水洗した10%パラジウム-カーボン(109g)を加え、常圧の水蒸気下で3時間室温で水蒸気添加した。触媒を通過した後、減圧下テトラヒドロフランを留去し、残渣をジクロルメタンで洗浄し、水層を再度減圧下有機溶液を留去し、残渣をポリマークロマトグラフィー(CHP-20P)に付すと1%テトラヒドロフラン水溶液で溶出される部分から(4R,

a) (4R,5R,6S,8R)-p-ニトロベンジル-4-メチル-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ〔3.2.0〕-ヘプト-3,7-ジオン-2-カルボキレート(78g)を乾燥アセトニトリル(1ml)にとし、窒素気流中、氷冷下でジイソプロピルエチルアミン(29g)、次にジフェニルクロロホスフェート(59g)の乾燥アセトニトリル(0.6ml)の溶液を加え、同温度で1時間攪拌した後、 -35°C に冷却しジイソプロピルエチルアミン(35g)、次に〔2R,4S〕-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-(2-メチルアミノカルボニルエチル)-4-メルカプトピロリジン(72g)の乾燥アセトニトリル(1ml)の溶液を加え、 $-20\sim-30^{\circ}\text{C}$ で1時間攪拌した。反応液をエーテル-ジクロルメタン(4:1)の溶液で希釈し、水洗、リン酸-カリウム水溶液洗、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶液を留去し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し、(4R,5S,6S,8R,2'R,4'S)-p-ニトロベンジル-3-[(1-p-ニトロベンジルオ

キシカルボニル-2-(2-メチルアミノカルボニルエチル)ピロリジン)-4-イルチオ)-4-メチル-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボキシレート(68mg)を得た。

IR $_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1767, 1695, 1518, 1400, 1341;

NMR δ ($\text{Me}_2\text{CO}-d_6$): 1.27(3H, d, $J=5.9\text{Hz}$),

1.28(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.68(3H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 5.26(2H, s)。

b) (4R, 5S, 6S, 8R, 2R, 4'S)-p-ニトロベンジル-3-[(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-メチルアミノカルボニルエチル)ピロリジン)-4-イルチオ)-4-メチル-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボキシレート(68mg)を25%ジメチルホルムアミド/テトラヒドロフラン(2.8ml)にとかし、モルホリン/プロパンスルホン緩衝液(pH 7.0, 1.4ml)及び常圧の水蒸気下で1時間室温で水素添加した後、過水洗した10%パラジウム-カー

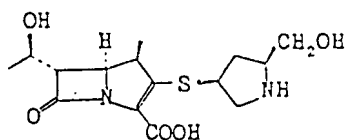
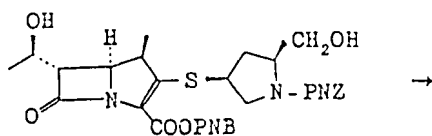
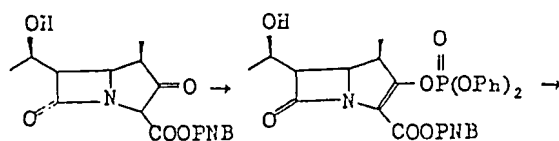
ボン(83mg)を加え、常圧の水蒸気下で3時間室温で水素添加した。触媒を過した後、減圧下でテトラヒドロフランを留去し、残液をジクロルメタンで洗浄し、水層を再度減圧下で触媒を留去し、残液をポリマークロマトグラフィー(CHP-20P)に付すと1%テトラヒドロフラン水溶液で溶出される部分から(4R, 5S, 6S, 8R, 2'R, 4'S)-3-[(2-(2-メチルアミノカルボニルエチル)ピロリジン)-4-イルチオ)-4-メチル-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボニル]酸を得た。

UV $_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ nm: 299;

IR $_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1751, 1640, 1592, 1382, 1253;

NMR δ (D_2O): 1.19(3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.27(3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 2.71(3H, s), 3.44(1H, dd, $J=1.7\text{Hz}$ 及び 5.9Hz)。

実施例 5



a) (4R, 5R, 6S, 8R)-p-ニトロベンジル-4-メチル-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-3,7-ジオン-2-カルボキシレート(144mg)を乾燥アセトニトリル(2ml)にとかし、窒素気流中、氷冷下にジイソプロピルエチルアミン(45mg)、次いでジフェニルクロロホスフェート(93mg)の乾燥アセトニトリル(1ml)の溶液を加え、同温度で1時間攪拌した後、-35℃に冷却しジイソプロピル

エチルアミン(49mg)、次いで(2S, 4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ヒドロキシメチル-4-メルカプトピロリジン(117mg)の乾燥アセトニトリル(1ml)の溶液を加え、-20~-30℃で1時間攪拌した。反応液をエーテル-ジクロルメタン(4:1)の溶液で希釈し、水洗、リン酸-カリウム水溶液洗、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し、触媒を留去し、残液をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し、(4R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-p-ニトロベンジル-3-[(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ヒドロキシメチル)ピロリジン)-4-イルチオ)-4-メチル-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボキシレート(136mg)を得た。

IR $_{\text{max}}^{\text{neat}}$ cm^{-1} : 172, 1695, 1518, 1340, 1210;

NMR δ (CDCl_3): 1.27(3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.33

(3H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 5.22(2H, s), 5.46(1H, d, $J=13.9\text{Hz}$), 8.18(4H, d, $J=8.6\text{Hz}$)。

b) (4R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S) - p - ニトロベンジル - 3 - [(1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 2 - ヒドロキシメチル) - 4 - イルチオ] - 4 - メチル - 6 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - アザビシクロ [3.2.0] - ヘプト - 2 - エン - 7 - オン - 2 - カルボキシレート (136 ㍑)

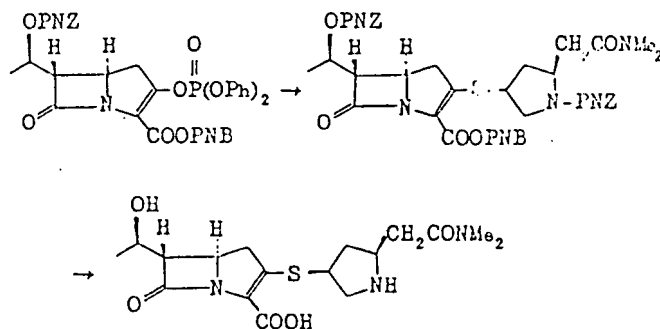
をテトラヒドロフラン (6 ml) にとかした。一方、予め 10 ㍑パラジウム - カーボン (165 ㍑) をモルホリノプロパンスルホン酸緩衝液 (pH 7.0, 4 ml) 及び常圧の水素圧下で 1 時間室温で水素添加した後、ろ過水洗し、これを上記テトラヒドロフラン溶液に加え、常圧の水素圧下で 3 時間室温で水素添加した。触媒をろ過した後、減圧下テトラヒドロフランを留去し、残液をジクロロメタンで洗浄し、水層に含まれる有機溶媒を減圧下に留去し、残液をポリマクロマトグラフィー (CHP-20P) に付すと 1 ㍑テトラヒドロフラン水溶液で溶出される部分から (4R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S) - 3 - [(2 - ヒドロキシメチルピロリジン) - 4 - イルチオ] - 4 - メチル - 6 - (1 - ヒドロキ

シドアセトニトリル (2 ml) にとかし、窒素気流中氷冷下にジイソプロピルエチルアミン (34 ㍑) を加え、次いで (2R, 4S) - 1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 2 - ジメチルアミノカルボニルメチル - 4 - メルカプトピロリジン (88 ㍑) を加え、そのまま 15 分間攪拌した。反応液をエーテル - ジクロロメタン (4 : 1) の溶媒で希釈し、水洗、リン酸 - カリウム水溶液水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒留去した残液をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し、(5R, 6S, 8R, 2'R, 4'S) - p - ニトロベンジル - 3 - [(1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 2 - ジメチルアミノカルボニルメチルピロリジン) - 4 - イルチオ] - 6 - (1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル) - 1 - アザビシクロ [3.2.0] - ヘプト - 2 - エン - 7 - オン - 2 - カルボキシレート (135 ㍑) を得た。
IR_{max}^{CHCl₃} cm⁻¹: 1780, 1743, 1700, 1630, 1517, 1255;
NMR δ(CDCl₃): 1.49(3H, d, J=6.4 Hz), 2.92

シエチル) - 1 - アザビシクロ [3.2.0] - ヘプト - 2 - エン - 7 - オン - 2 - カルボキシレートを得た。

UV_{max}^{H₂O} nm: 298;
IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1748, 1585, 1386, 1252;
NMR δ(D₂O): 1.20(3H, d, J=7.3 Hz),
1.27(3H, d, J=6.3 Hz)。

実施例 6



a) (5R, 6S, 8R) - p - ニトロベンジル - 3 - (ジフェニルホスホリルオキシ) - 6 - (1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル) - 1 - アザビシクロ [3.2.0] - ヘプト - 2 - エン - 7 - オン - 2 - カルボキシレート (182 ㍑) を乾

(6H, s), 5.22(2H, s), 5.26(2H, s), 5.46
(1H, d, J=13.9 Hz), 8.22(6H, d, J=8.1 Hz)。

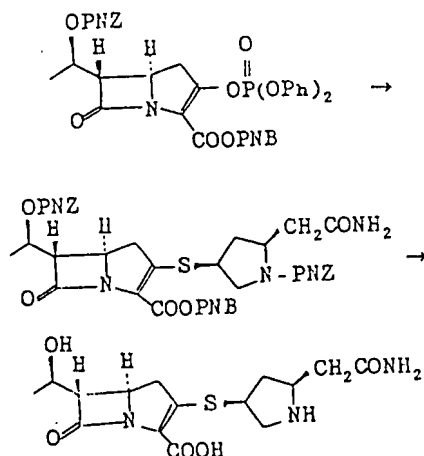
b) (5R, 6S, 8R, 2'R, 4'S) - p - ニトロベンジル - 3 - [(1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 2 - ジメチルアミノカルボニルメチルピロリジン) - 4 - イルチオ] - 6 - (1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル) - 1 - アザビシクロ [3.2.0] - ヘプト - 2 - エン - 7 - オン - 2 - カルボキシレート (135 ㍑) をテトラヒドロフラン (5.1 ml) にとかし、モルホリノプロパンスルホン酸緩衝液 (pH 7.0, 3.4 ml) 及び常圧の水素圧下 1 時間室温で水素添加した後、ろ過水洗した 10 ㍑パラジウム - カーボン (164 ㍑) を加え、常圧の水素圧下 4 時間室温で水素添加した。触媒をろ過した後、減圧下テトラヒドロフランを留去し、残液をジクロロメタンで洗浄し、水層を再度減圧下有機溶媒を留去し、残液をポリマクロマトグラフィー (CHP-20P) に付したところ、1 ㍑テトラヒドロフラン水溶液で溶出される部分から (5R, 6S, 8R, 2'R, 4'S) - 3 - [(2 - ジ

メチルアミノカルボニルメチルピロリジン)-4-
-イルチオ)-6-(1-ヒドロキシエチル)-
1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-
7-オン-2-カルボン酸を得た。

UV $_{H_2O}^{max}$ nm: 298;
IR $_{KBr}^{max}$ cm $^{-1}$: 1752, 1620, 1580, 1380, 1240,
1140;

NMR δ (D $_2$ O): 1.26(3H, d, J=6.3 Hz), 2.91(3H,
s), 3.02(3H, s)。

実施例 7



ロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オン-2-
-カルボキシレート(60mg)を得た。

IR $_{NaJO_2}^{max}$ cm $^{-1}$: 1775, 1740, 1690, 1670 (sh),
1510, 1340;

NMR δ (DMSO-d $_6$): 1.34(3H, d, J=6.2 Hz),
5.23(2H, s), 5.30(2H, s), 6.82(1H, br),
8.21(6H, d, J=8.8 Hz)。

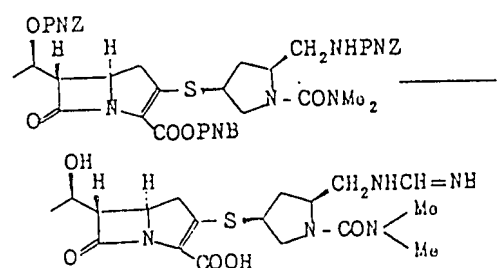
b) (5R, 6S, 8R, 2'R, 4'S)-p-ニトロベンジ
ル-3-[(1-p-ニトロベンジルオキシカルボ
ニル-2-アミノカルボニルメチルピロリジン)-
4-イルチオ]-6-(1-p-ニトロベンジル
オキシカルボニルオキシエチル)-1-アザビシ
クロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オン-
2-カルボキシレート(60mg)をテトラヒドロフ
ラン(13ml)とジメチルホルムアミド(0.5ml)に
溶かし、モルホリノプロパンスルホン酸緩衝液
(pH 7.0, 1.2ml)及び常圧の水素圧下、1時間室
温で水素添加した後、ろ過水洗した10%ペラジ
ウム-カーボン(73mg)を加え、常圧の水素圧下
4時間室温で水素添加した。触媒をろ過した後、

a) (5R, 6S, 8R)-p-ニトロベンジル-3-
(ジフェニルホスホリルオキシ)-6-(1-p-
ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-
1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-
7-オン-2-カルボキシレート(167mg)を
乾燥アセトニトリル(2.5ml)にとかし、窒素気流
中、氷冷下にジイソプロピルエチルアミン(54
mg)を加え、次いで(2R, 4S)-1-p-ニトロベ
ンジルオキシカルボニル-2-アミノカルボニル
メチル-4-メルカプトピロリジン(85mg)を加
え、そのまま15分間搅拌した。反応液をエーテ
ル-ジクロロメタン(4:1)の溶媒で希釈し、
水洗、リン酸-カリウム水溶液洗、水洗し、硫酸
マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシ
リカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し
(5R, 6S, 8R, 2'R, 4'S)-p-ニトロベンジル-
3-[(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル
-2-アミノカルボニルメチルピロリジン)-4-
イルチオ]-6-(1-p-ニトロベンジルオ
キシカルボニルオキシエチル)-1-アザビシク

ロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オン-2-
-カルボキシレート(60mg)を得た。

UV $_{H_2O}^{max}$ nm: 298;
IR $_{KBr}^{max}$ cm $^{-1}$: 1743, 1670, 1590, 1400, 1260;
NMR δ (D $_2$ O): 1.27(3H, d, J=6.3 Hz)。

実施例 8



(5R,6S,8R,2'S,4'S)-p-ニトロベンジル-3-[(1-ジメチルアミノカルボニル-2-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノメチルピロリジン)-4-イルチオ]-6-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボキシレート(100mg)をテトラヒドロフラン(10ml)に溶かし、モルホリノプロパンスルホン酸緩衝液(pH 7.0, 8.5ml)及び常圧の水素圧下1時間室温で水素添加した後、ろ過水洗した。10gパラジウム-カーボン(121mg)を加え、常圧の水素圧下4時間室温で水素添加した。触媒をろ過した後、母液を0℃に冷却し1N-NaOHによりpH 8.5にしなから、ベンジホルムイミデート塩酸塩(200mg)を加え、同温度でpHを8.5に維持しながら10分間攪拌した後、反応液から減圧下テトラヒドロフラン留去し、残液をジクロルメタンで洗浄し、水層から減圧下残存する有機溶媒を留去した。残液をポリマーグラフィー(CHP-20P)に付すと1gテトラ

-3-[(1-ジメチルアミノカルボニル-2-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノメチルピロリジン)-4-イルチオ]-6-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボキシレート(100mg)をテトラヒドロフラン(10ml)に溶かし、モルホリノプロパンスルホン酸緩衝液(pH 7.0, 8.5ml)及び常圧の水素圧下、1時間室温で水素添加した後、ろ過水洗した10gパラジウム-カーボン(121mg)を加え、常圧の水素圧下4時間室温で水素添加した。触媒をろ過した後、母液を0℃に冷却し1N-NaOHによりpH 8.5にしなから、エチルアセトイミデート塩酸塩(250mg)を加え、同温度でpHを8.5に維持しながら1時間攪拌した後、反応液から減圧下テトラヒドロフラン留去し、残液をジクロルメタンで洗浄し、水層から減圧下、残存する有機溶媒を留去した。残液をポリマーグラフィー(CHP-20P)に付したところ1gテトラヒドロフラン水溶液で溶出される部分か

ら、(5R,6S,8R,2'S,4'S)-3-[(1-ジメチルアミノカルボニル-2-ホルムアミノメチルピロリジン)-4-イルチオ]-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボン酸を得た。

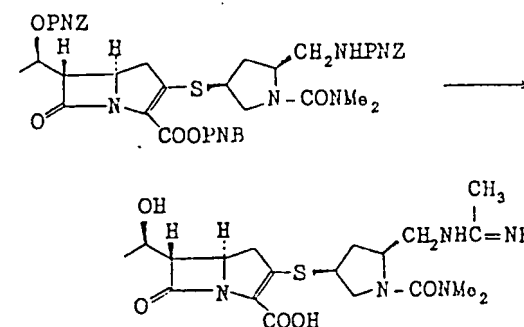
UV $_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ nm: 298;

IR $_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm $^{-1}$: 1752, 1580, 1494, 1383, 1240;

NMR δ (D $_2$ O): 1.25(3H, d, J=6.3 Hz),

2.83(6H, s), 7.78(1H, s)。

実施例 9



(5R,6S,8R,2'S,4'S)-p-ニトロベンジル

ら、(5R,6S,8R,2'S,4'S)-3-[(1-ジメチルアミノカルボニル-2-アセトアミノメチルピロリジン)-4-イルチオ]-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボン酸を得た。

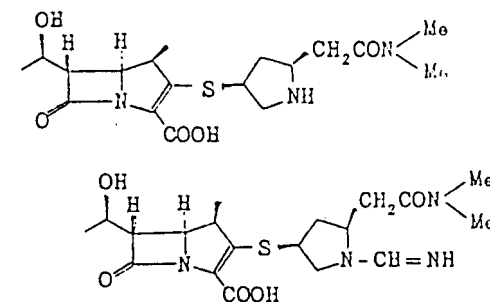
UV $_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ nm: 299;

IR $_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm $^{-1}$: 1756, 1590, 1500, 1395;

NMR δ (D $_2$ O): 1.26(3H, d, J=6.3 Hz), 2.20(3H, s),

2.84(3H, s), 2.85(3H, s)。

実施例 10



(4R,5S,6S,8R,2'R,4'S)-3-[(2-ジメチルアミノカルボニルメチルピロリジン)-4-

イルチオ)-4-メチル-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ(3.2.0)-ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボン酸(15mg)をモルホリノプロパンスルホン酸緩衝液(pH 7.0, 15 ml)に溶かし、0℃に冷却し、4N-水酸化ナトリウム溶液を滴下してpHを9.0としベンジルホルムイミデート塩酸塩(100mg)を加え、4N-水酸化ナトリウム溶液を加えて、pHを9.0に維持し、10分間攪拌した後1N-塩酸を滴下し、pH 7.6とし、反応液をジクロルメタンで洗浄し、減圧下水層に残存するジクロルメタンを留去し、残液をポリマークロマトグラフィー(CHP-20P)に付し、1%テトラヒドロフラン水溶液から溶出される部分から、(4R, 5S, 6S, 8R, 2'R, 4'S)-3-[(1-ホルムイミノ-2-ジメチルアミノカルボニルメチルピロリジン)-4-イルチオ]-4-メチル-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ(3.2.0)-ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボン酸を得た。

UV_{H₂O}^{max} nm: 298;

トリウム溶液を滴下して、pHを9.0としエチルアセトイミデート塩酸塩(100mg)を4回に分けて加え、その都度4N-水酸化ナトリウム溶液を滴下してpHを9.0に維持し、2時間攪拌した後反応液をポリマークロマトグラフィー(CHP-20P)に付し、2%テトラヒドロフラン水溶液から溶出される部分から(4R, 5S, 6S, 8R, 2'R, 4'S)-3-[(1-アセトイミノ-2-(1-ピロリジニルカルボニルメチル)ピロリジン)-4-イルチオ]-4-メチル-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ(3.2.0)-ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボン酸を得た。

UV_{H₂O}^{max} nm: 298;

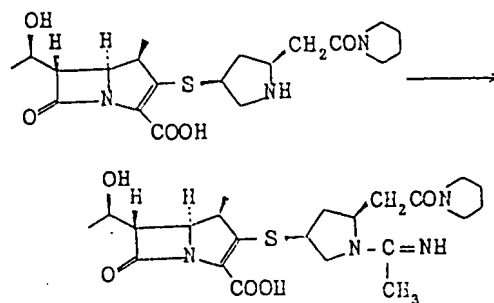
IR_{KBr}^{max} cm⁻¹: 1750, 1685(oh), 1610, 1450, 1380, 1255;

NMR δ(D₂O): 1.19(3H, d, J=7.3 Hz), 1.28(3H, d, J=6.6 Hz), 2.20(3H, s)。

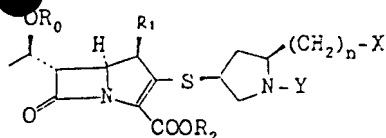
前記実施例と同様の方法によつて以下の表2及び表3に示す化合物を得ることが出来る。

IR_{KBr}^{max} cm⁻¹: 1745, 1700, 1625, 1590, 1385;
NMR δ(D₂O): 1.21(3H, d, J=7.3 Hz), 1.28(3H, d, J=6.6 Hz), 2.93(3H, s), 3.06(3H, s), 7.99(1H, s)。

実施例 11



(4R, 5S, 6S, 8R, 2'R, 4'S)-3-[(2-(1-ピロリジニルカルボニルメチル)ピロリジン)-4-イルチオ]-4-メチル-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ(3.2.0)-ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボン酸(10mg)をモルホリノプロパンスルホン酸緩衝液(pH 7.0, 15 ml)に溶かし、0℃に冷却し、4N-水酸化ナ



実施例	R ₀	R ₁	R ₂	X	Y	n	スペクトル データ
12	H	Me	PNB	CONH ₂	PNZ	1	IR ^{CHCl₃} _{max} (cm ⁻¹) : 1770, 1690, 1520, 1400, 1345, 1105 NMR δ (CDCl ₃) : 1.28(3H, d, J=6.8Hz), 1.36(3H, d, J=7Hz), 5.22(2H, s), 5.49(1H, d, J=13.9Hz), 8.21(4H, d, J=8.8Hz)
	H	Me	H	CONH ₂	H	1	UV ^{H₂O} _{max} nm : 298 IR ^{KBr} _{max} (cm ⁻¹) : 1750, 1665, 1590, 1487, 1280 NMR δ (D ₂ O) : 1.20(3H, d, J=7.3Hz), 1.28(3H, d, J=6.3Hz), 3.44(1H, dd, J=2.6Hz および 6.3Hz)
13	PNZ	H	PNB	CON ₅	PNZ	1	IR ^{CHCl₃} _{max} cm ⁻¹ : 1773, 1740, 1695, 1620, 1513, 1340, 1254 NMR δ (CDCl ₃) : 1.48(3H, d, J=6.2Hz), 5.22(2H, s), 5.26(2H, s), 5.46(1H, d, J=13.9Hz), 8.21(6H, d, J=8.6Hz)
	H	H	H	CON ₅	H	1	UV ^{H₂O} _{max} nm : 296 IR ^{KBr} _{max} cm ⁻¹ : 1753, 1620, 1446, 1380 NMR δ (D ₂ O) : 1.26(3H, d, J=6.3Hz)

実施例	R ₀	R ₁	R ₂	X	Y	n	スペクトル データ
14	H	Me	PNB	CON ₅	PNZ	1	IR ^{neat} _{max} cm ⁻¹ : 1765, 1700, 1620, 1520, 1347, 1210 NMR δ (CDCl ₃) : 1.27(3H, d, J=7.3Hz), 1.34(3H, d, J=6.4Hz), 5.22(2H, s), 5.48(1H, d, J=13.9Hz), 8.40(4H, d, J=8.6Hz)
	H	Me	H	CON ₅	H	1	UV ^{H₂O} _{max} nm : 296 IR ^{KBr} _{max} cm ⁻¹ : 1745, 1615, 1445, 1380 NMR δ (D ₂ O) : 1.20(3H, d, J=7.3Hz), 1.27(3H, d, J=6.3Hz)
15	H	Me	PNB	COOMe	PNZ	1	IR ^{neat} _{max} cm ⁻¹ : 1760, 1730(sh), 1700, 1515, 1345, 1210 NMR δ (CDCl ₃) : 1.26(3H, d, J=7Hz), 1.34(3H, d, J=6.9Hz), 3.67(3H, s), 5.22(2H, s), 5.49(1H, d, J=13.6Hz), 8.20(4H, d, J=8.8Hz)
	H	Me	H	COOMe	H	1	UV ^{H₂O} _{max} nm : 296 IR ^{KBr} _{max} cm ⁻¹ : 1755(sh), 1735, 1600, 1385, 1260 NMR δ (D ₂ O) : 1.20(3H, d, J=7Hz), 1.27(3H, d, J=6Hz), 3.44(1H, dd, J=2.3Hz および 6Hz), 3.73(3H, s), 4.19(1H, d, J=2.3Hz)
16	PNZ	H	PNB	NHCONH ₂	PNZ	1	IR ^{Nujol} _{max} cm ⁻¹ : 1782, 1750, 1700, 1608, 1520, 1350 NMR δ (DMSO-d ₆) : 5.35(2H, s), 5.42(2H, s), 8.33(6H, d, J=8.6Hz)

実施例	R ₀	R ₁	R ₂	X	Y	n	スペクトルデータ
16	H	H	H	NHCONH ₂	H	1	UV _{max} ^{H₂O} nm : 298 IR _{max} ^{KBr} cm ⁻¹ : 1750, 1652, 1585, 1383 NMR δ (D ₂ O) : 1.27(3H, d, J=6.3 Hz), 3.18(2H, d, J=9.2 Hz)
17	PNZ	H	PNB	NHCONMe ₂	PNZ	1	IR _{max} ^{CHCl₃} cm ⁻¹ : 1780, 1742, 1692, 1636, 1520, 1255 NMR δ (CDCl ₃) : 1.50(3H, d, J=6.4 Hz), 2.87(6H, s), 5.26(4H, s), 8.20(6H, d, J=8.6 Hz)
	H	H	H	NHCONMe ₂	H	1	UV _{max} ^{H₂O} nm : 298 IR _{max} ^{KBr} cm ⁻¹ : 1757, 1605(oh), 1595, 1535, 1395 NMR δ (D ₂ O) : 1.26(3H, d, J=6.4 Hz), 2.88(6H, s), 3.67(2H, d, J=9.2 Hz)
18	PNZ	H	PNB	NHCOOEt	H	1	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1770, 1750, 1710, 1520, 1350, 1280 NMR δ (CDCl ₃) : 1.22(3H, t, J=7 Hz), 1.48(3H, d, J=6.2 Hz), 5.24(4H, s), 8.20(6H, d, J=8.6 Hz)
	H	H	H	NHCOOEt	H	1	UV _{max} ^{H₂O} nm : 298 IR _{max} ^{KBr} cm ⁻¹ : 1746, 1700, 1585, 1380, 1245 NMR δ (D ₂ O) : 3.17(2H, d, J=8.9 Hz), 3.30(1H, dd, J= 4.6 Hz および 12.5 Hz), 3.40(1H, dd, J= 2.6 Hz および 5.9 Hz)

実施例	R ₀	R ₁	R ₂	X	Y	n	スペクトル データ
19	PNZ	H	PNB	NHCOCH ₃	PNZ	1	IR ^{neat} _{max} cm ⁻¹ : 1780, 1745, 1695, 1520, 1347, 1256 NMR δ (CDCl ₃) : 1.48(3H, d, J=6.2 Hz), 1.95(3H, s), 5.25(4H, s)
	H	H	H	NHCOCH ₃	H	1	UV ^{H₂O} _{max} nm : 298 IR ^{KBr} _{max} cm ⁻¹ : 1750, 1650, 1593, 1385, 1195, 1040 NMR δ (D ₂ O) : 1.28(3H, d, J=6 Hz), 2.03(3H, s), 3.19(2H, d, J=9.2 Hz)
20	PNZ	H	PNB	OCONH ₂	PNZ	1	IR ^{neat} _{max} cm ⁻¹ : 1783, 1740, 1705, 1525, 1348, 1260 NMR δ (CDCl ₃) : 1.48(3H, d, J=6.2 Hz), 5.22(4H, s), 5.46(1H, d, J=13.9 Hz)
	H	H	H	OCONH ₂	H	1	UV ^{H₂O} _{max} nm : 298 IR ^{KBr} _{max} cm ⁻¹ : 1725, 1595, 1395, 1520, 1092 NMR δ (D ₂ O) : 1.26(3H, d, J=6.3 Hz), 3.40(1H, dd, J=2.6 Hz と 10.5 Hz), 3.57(1H, dd, J=6.9 Hz と 12.2 Hz)
21	PNZ	H	PNZ	OCONMe ₂	PNZ	1	IR ^{neat} _{max} cm ⁻¹ : 1773, 1740, 1700, 1515, 1340, 1253 NMR δ (CDCl ₃) : 1.49(3H, d, J=6.4 Hz), 2.88(6H, s), 5.23(4H, s), 5.46(1H, d, J=13.6 Hz), 8.20(6H, d, J=8.4 Hz)
	H	H	H	OCONMe ₂	H	1	UV ^{H₂O} _{max} nm : 298 IR ^{KBr} _{max} cm ⁻¹ : 1755, 1690, 1592, 1385, 1193 NMR δ (D ₂ O) : 1.27(3H, d, J=6.3 Hz), 2.89(3H, s), 2.91(3H, s), 3.40(1H, dd, J=2.6 Hz と 10.5 Hz), 3.56(1H, dd, J=6.9 Hz と 12.2 Hz)

実施例	R ₀	R ₁	R ₂	X	Y	n	スペクトル データ
22	PNZ	H	PNB	NHPNZ	CONMe ₂	1	IR ^{CHCl₃} _{max} cm ⁻¹ : 1780, 1740(oh), 1720, 1625(oh), 1610, 1514 NMR δ(CDCℓ ₃): 1.49(3H, d, J=6.4Hz), 2.83(6H, s), 5.18(2H, s), 5.26(2H, s)
23	PNZ	H	PNB	OCONHMe	PNZ	1	IR ^{neat} _{max} cm ⁻¹ : 1773, 1745(oh), 1702, 1520, 1343, 1260 NMR δ(CDCℓ ₃): 1.48(3H, d, J=6.4Hz), 2.95(3H, s), 5.25(4H, s)
	H	H	H	OCONHMe	H	1	UV ^{H₂O} _{max} nm: 296 IR ^{KBr} _{max} cm ⁻¹ : 1758, 1712, 1588, 1385, 1255, 1140 NMR δ(D ₂ O): 1.27(3H, d, J=6.6Hz), 2.71(3H, s), 3.31(1H, dd, J=2.6Hz および 5.9Hz)
24	PNZ	H	PNB	OCOOEt	PNZ	1	IR ^{neat} _{max} cm ⁻¹ : 1770, 1740, 1708, 1515, 1340 NMR δ(CDCℓ ₃): 1.31(3H, t, J=7Hz), 1.49(3H, d, J=6.2Hz), 4.19(2H, q, J=7Hz), 5.24(4H, s), 5.47(1H, d, J=14.1Hz), 8.20(6H, d, J=8.6Hz)
	H	H	H	OCOOEt	H	1	UV ^{H₂O} _{max} nm: 298 IR ^{KBr} _{max} cm ⁻¹ : 1747, 1600, 1386, 1260 NMR δ(D ₂ O): 1.26(3H, d, J=6.6Hz), 1.28(3H, t, J=6.9Hz), 3.30(1H, dd, J=5.6Hz および 12.2Hz), 3.40(1H, dd, J=2.6Hz および 5.9Hz)

実施例	R ₀	R ₁	R ₂	X	Y	n	スペクトル データ
25	PNZ	H	PNB	OCOCH ₃	PNZ	1	IR ^{neat} _{max} cm ⁻¹ : 1772, 1730, 1698, 1517, 1342, 1225 NMR δ(CDCℓ ₃): 1.49(3H, d, J=6.4Hz), 2.06(3H, s), 5.24(4H, s), 5.47(1H, d, J=13.6Hz), 8.20(6H, d, J=8.4Hz)
	H	H	H	OCOCH ₃	H	1	UV ^{H₂O} _{max} nm: 298 IR ^{KBr} _{max} cm ⁻¹ : 1740, 1590, 1385, 1238 NMR δ(D ₂ O): 1.26(3H, d, J=6.3Hz), 2.14(3H, s)
26	PNZ	H	PNB	CONH ₂	PNZ	2	IR ^{Nujol} _{max} cm ⁻¹ : 1790, 1746, 1708, 1660, 1600, 1510 NMR δ(CDCℓ ₃): 1.34(3H, d, J=6.1Hz), 5.22(2H, s), 5.30(2H, s), 8.21(6H, d, J=8.6Hz)
	H	H	H	CONH ₂	H	2	UV ^{H₂O} _{max} nm: 298 IR ^{KBr} _{max} cm ⁻¹ : 1750, 1660, 1585, 1387 NMR δ(D ₂ O): 1.25(3H, d, J=6.6Hz), 2.39(2H, t, J=7.7Hz), 3.27(1H, dd, J=5.2Hz および 12.5Hz), 3.38(1H, dd, J=2.6Hz および 5.9Hz)
27	H	Me	PNB	CONH ₂	PNZ	2	IR ^{CHCl₃} _{max} cm ⁻¹ : 1770, 1700, 1520, 1347, 1102 NMR δ(acetone-d ₆): 1.27(6H, d, J=6.2Hz), 5.25(2H, s), 5.51(1H, d, J=14.1Hz)
	H	Me	H	CONH ₂	H	2	UV ^{H₂O} _{max} nm: 298 IR ^{KBr} _{max} cm ⁻¹ : 1750, 1663, 1590, 1383, 1246 NMR δ(D ₂ O): 1.18(3H, d, J=7.3Hz), 1.26(3H, d, J=6.6Hz), 3.43(1H, dd, J=2.6Hz および 6.3Hz)

実施例	R ₀	R ₁	R ₂	X	Y	n	スペクトルデータ
28	PNZ	H	PNB	$\text{CON} \begin{smallmatrix} \text{H} \\ \text{Me} \end{smallmatrix}$	PNZ	2	IR _{max} ^{Nujol} cm ⁻¹ : 1788, 1742, 1704, 1633, 1512 NMR δ(DMSO-d ₆) : 3.22(3H, s), 5.22(2H, s), 5.30(2H, s), 8.21(6H, d, J=8.6Hz)
	H	H	H	$\text{CON} \begin{smallmatrix} \text{H} \\ \text{Me} \end{smallmatrix}$	H	2	UV _{max} ^{H₂O} nm : 299 IR _{max} ^{KBr} cm ⁻¹ : 1757, 1638, 1590, 1360, 1240 NMR δ(D ₂ O) : 1.25(3H, d, J=6.3Hz), 2.69(3H, s), 3.38(1H, dd, J=2.6Hz および 6.3Hz)
29	PNZ	H	PNB	CONMe ₂	PNZ	2	IR _{max} ^{CHCl₃} cm ⁻¹ : 1782, 1750, 1700, 1638, 1523 NMR δ(CDCℓ ₃) : 1.48(3H, d, J=6.4Hz), 2.91(3H, s), 2.94(3H, s), 5.26(2H, s), 5.21(2H, s), 5.48(1H, d, J=13.9Hz), 8.20(6H, d, J=8.6Hz)
	H	H	H	CONMe ₂	H	2	UV _{max} ^{H₂O} nm : 298 IR _{max} ^{KBr} cm ⁻¹ : 1756, 1620, 1590, 1385, 1245 NMR δ(D ₂ O) : 1.25(3H, d, J=6.3Hz), 2.90(3H, s), 3.03(3H, s)
30	PNZ	H	PNB	OH	PNZ	1	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1778, 1748, 1700, 1515, 1305, 1259 NMR δ(CDCℓ ₃) : 1.48(3H, d, J=6.4Hz), 5.23(4H, s), 5.46(1H, d, J=13.9Hz), 8.20(6H, d, J=8.9Hz)
	H	H	H	OH	H	1	UV _{max} ^{H₂O} nm : 298 IR _{max} ^{KBr} cm ⁻¹ : 1750, 1585, 1385, 1240 NMR δ(D ₂ O) : 1.26(3H, d, J=6.3Hz), 3.18(2H, d, J=8.9Hz)

実施例	R ₀	R ₁	R ₂	X	Y	n	スペクトルデータ
31	H	Me	H	OH	CH=NH	1	UV _{max} ^{H₂O} : 298 IR _{max} ^{KBr} cm ⁻¹ : 1742, 1698, 1582, 1380 NMR δ(D ₂ O) : 1.19(3H, d, J=7.3Hz), 1.27(3H, d, J=6.3Hz), 8.05(1H, s)
32	H	Me	H	OH	$\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}=\text{NH} \end{smallmatrix}$	1	UV _{max} ^{H₂O} nm : 298 IR _{max} ^{KBr} cm ⁻¹ : 1740, 1693, 1605, 1382 NMR δ(D ₂ O) : 1.19(3H, d, J=6.9Hz), 1.27(3H, d, J=6.3Hz), 2.20(3H, s)
33	PNZ	H	PNB	SM ₀	PNZ	1	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1778, 1738, 1705, 1520, 1345, 1260 NMR δ(CDCℓ ₃) : 1.49(3H, d, J=6.4Hz), 2.09(3H, s), 5.23(2H, s), 5.25(2H, s), 5.47(1H, d, J=13.6Hz), 8.20(6H, d, J=8.6Hz)
	H	H	H	SM ₀	H	1	UV _{max} ^{H₂O} nm : 297 IR _{max} ^{KBr} cm ⁻¹ : 1755, 1590, 1380, 1238 NMR δ(D ₂ O) : 1.26(3H, d, J=6.3Hz), 2.14(3H, s), 3.17(2H, d, J=8.9Hz)
34	PNZ	H	PNB	SO ₂ Me	PNZ	1	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1780, 1750, 1703, 1520, 1308, 1263 NMR δ(CDCℓ ₃) : 1.49(3H, d, J=6.4Hz), 2.75($\frac{3}{2}$ H, s), 2.80($\frac{3}{2}$ H, s), 5.23(2H, s), 5.25(2H, s), 5.47(1H, d, J=13.9Hz), 8.20(6H, d, J=8.8Hz)

実施例	R ₀	R ₁	R ₂	X	Y	n	スペクトルデータ
34	H	H	H	SO ₂ Me	H	1	UV _{max} ^{H₂O} nm : 298 IR _{max} ^{KBr} cm ⁻¹ : 1755, 1590, 1390, 1292, 1128 NMR δ (D ₂ O) : 1.26(3H, d, J=6.3Hz), 3.15(3H, s), 3.39(1H, dd, J=2.3Hz および 5.9Hz)
35	PNZ	H	PNB	OMe	PNZ	1	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1783, 1752, 1708, 1528, 1350 NMR δ (CDCl ₃) : 1.49(3H, d, J=6.4Hz), 3.33(3H, s), 5.23(2H, s), 5.25(2H, s), 5.47(1H, d, J=13.9Hz), 8.20(6H, d, J=8.6Hz)
	H	H	H	OMe	H	1	UV _{max} ^{H₂O} nm : 298 IR _{max} ^{KBr} cm ⁻¹ : 1752, 1590, 1382, 1242 NMR δ (D ₂ O) : 1.26(3H, d, J=6.6Hz), 3.40(3H, s)
36	H	Me	PNB	CN	PNZ	1	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 2250, 1770, 1705, 1513, 1350 NMR δ (CDCl ₃) : 1.28(3H, d, J=7Hz), 1.35(3H, d, J=6Hz), 5.23(2H, s), 5.48(1H, d, J=13.9Hz), 8.21(4H, d, J=8.1Hz)
	H	Me	H	CN	H	1	UV _{max} ^{H₂O} nm : 300 IR _{max} ^{KBr} cm ⁻¹ : 2250, 1750, 1593, 1390 NMR δ (D ₂ O) : 1.21(3H, d, J=7.3Hz), 1.29(3H, d, J=6.3Hz), 3.16(1H, dd, J=4.3Hz および 12.2Hz)

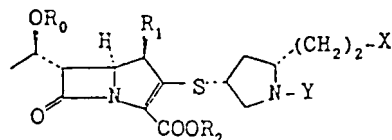
実施例	R ₀	R ₁	R ₂	X	Y	n	スペクトルデータ
37	PNZ	H	PNB	CN	PNZ	1	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 2245, 1778, 1745, 1700, 1519 NMR δ (CDCl ₃) : 1.48(3H, d, J=6.2Hz), 5.24(4H, s), 8.18(6H, d, J=8.8Hz)
	H	H	H	CN	H	1	UV _{max} ^{H₂O} nm : 298 IR _{max} ^{KBr} cm ⁻¹ : 1750, 1585, 1383 NMR δ (D ₂ O) : 1.28(3H, d, J=6.6Hz), 3.72(1H, dd, J=7.6Hz および 12.5Hz)
38	H	Me	PNB	OMe	PNZ	1	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1765, 1700, 1520, 1340 NMR δ (CDCl ₃) : 1.27(3H, d, J=6.6Hz), 1.48(3H, d, J=6.2Hz), 3.33(3H, s), 5.22(2H, s), 5.48(1H, d, J=13.6Hz), 8.20(4H, d, J=8.4Hz)
	H	Me	H	OMe	H	1	UV _{max} ^{H₂O} nm : 298 IR _{max} ^{KBr} cm ⁻¹ : 1753, 1597, 1385 NMR δ (D ₂ O) : 1.19(3H, d, J=7.3Hz), 1.26(3H, d, J=6.3Hz), 3.39(3H, s), 3.44(1H, dd, J=2.4Hz および 6.3Hz)
39	H	Me	PNB	CON ^H _{Me}	PNZ	3	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1775, 1705, 1658, 1525, 1348 NMR δ (CDCl ₃) : 1.26(3H, d, J=7Hz), 1.34(3H, d, J=6.4Hz), 2.77(3H, d, J=4.8Hz), 5.20(2H, s), 5.47(1H, d, J=13.6Hz)

実施例	R ₀	R ₁	R ₂	X	Y	n	スペクトル データ
39	H	Me	H	$\text{CON} \begin{smallmatrix} \text{H} \\ \text{Me} \end{smallmatrix}$	H	3	UV H_2O nm : 298 IR KBr cm^{-1} : 1752, 1640, 1590, 1383 NMR $\delta(\text{D}_2\text{O})$: 1.20(3H, d, J=7.3Hz), 1.27(3H, d, J=6.3Hz), 2.29(2H, t, J=7Hz), 2.71(3H, s)
40	H	Me	PNB	$\text{CON} \begin{smallmatrix} \text{H} \\ \text{Me} \end{smallmatrix}$	PNZ	4	IR neat cm^{-1} : 1763, 1700, 1655, 1520, 1343 NMR $\delta(\text{CDCl}_3)$: 1.27(3H, d, J=7Hz), 1.35(3H, d, J=7Hz), 2.78(3H, d, J=4.8Hz), 5.21(2H, s), 8.21(4H, d, J=8.8Hz)
	H	Me	H	$\text{CON} \begin{smallmatrix} \text{H} \\ \text{Me} \end{smallmatrix}$	H	4	UV H_2O nm : 298 IR KBr cm^{-1} : 1752, 1640, 1590, 1385 NMR $\delta(\text{D}_2\text{O})$: 1.22(3H, d, J=6.9Hz), 1.30(3H, d, J=6.3Hz), 2.27(2H, t, J=7Hz), 2.73(3H, s)
41	H	Me	PNB	COOPNB	PNZ	1	IR neat cm^{-1} : 1762, 1736, 1703, 1519, 1342 NMR $\delta(\text{CDCl}_3)$: 1.26(3H, d, J=6.8Hz), 1.34(3H, d, J=6.2Hz), 5.20(4H, s), 8.19(6H, d, J=8.8Hz)
	H	Me	H	COOH	H	1	UV H_2O nm : 298 IR KBr cm^{-1} : 1750, 1598, 1393, 1180 NMR $\delta(\text{D}_2\text{O})$: 1.22(3H, d, J=7.3Hz), 1.30(3H, d, J=6.3Hz), 3.47(1H, dd, J=2.6Hz および 6.3Hz)

実施例	R ₀	R ₁	R ₂	X	Y	n	スペクトル データ
42	H	Me	PNB	COOPNB	PNZ	2	IR neat cm^{-1} : 1770, 1730, 1693, 1604, 1515 NMR $\delta(\text{CDCl}_3)$: 1.26(3H, d, J=7.3Hz), 1.34(3H, d, J=6Hz), 5.20(4H, s), 8.18(6H, d, J=8.1Hz)
	H	Me	H	COOH	H	2	UV H_2O nm : 298 IR KBr cm^{-1} : 1755, 1608, 1570, 1400 NMR $\delta(\text{D}_2\text{O})$: 1.23(3H, d, J=7.3Hz), 1.30(3H, d, J=6.6Hz)
43	H	Me	PNB	CH=N-OMe	PNZ	1	IR neat cm^{-1} : 1760, 1700, 1520, 1400, 1345 NMR $\delta(\text{CDCl}_3)$: 1.27(3H, d, J=6.8Hz), 1.35(3H, d, J=5.9Hz), 5.23(2H, s), 5.49(1H, d, J=13.9Hz), 8.20(4H, d, J=8.6Hz)
	H	Me	H	CH=N-OMe	H	1	UV H_2O nm : 298 IR KBr cm^{-1} : 1750, 1595, 1390 NMR $\delta(\text{D}_2\text{O})$: 1.22(3H, d, J=7.3Hz), 1.29(3H, d, J=6.3Hz), 3.47(1H, dd, J=2.6Hz および 5.9Hz), 3.85, 3.90(3H, s)
44	H	Me	PNB	CH=N-NMe ₂	PNZ	1	IR neat cm^{-1} : 1765, 1700, 1520, 1400, 1340 NMR $\delta(\text{CDCl}_3)$: 1.19(3H, d, J=7Hz), 1.27(3H, d, J=7Hz), 2.73(6H, s), 5.23(2H, s), 8.21(4H, d, J=8.8Hz)
	H	Me	H	CH=N-NMe ₂	H	1	UV H_2O nm : 238, 298 IR KBr cm^{-1} : 1748, 1590, 1383 NMR $\delta(\text{D}_2\text{O})$: 1.22(3H, d, J=7.3Hz), 1.30(3H, d, J=6.6Hz), 2.72(6H, s), 3.47(1H, dd, J=2.6Hz および 6.3Hz), 6.02(1H, t, J=5Hz)

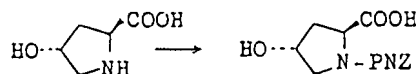
実施例	R ₀	R ₁	R ₂	X	Y	n	スペクトルデータ
45	H	Me	PNB	CONHNMe ₂	PNZ	1	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1763, 1700, 1520, 1400, 1342 NMR δ(CDCl ₃): 1.28(3H, d, J=7Hz), 1.35(3H, d, J=6.4Hz), 2.49(3H, s), 2.56(3H, s), 5.22(2H, s), 8.21(4H, d, J=8.4Hz)
	H	Me	H	CONHNMe ₂	H	1	UV _{max} ^{H₂O} nm: 296 IR _{max} ^{KBr} cm ⁻¹ : 1745, 1658, 1590, 1383 NMR δ(D ₂ O): 1.22(3H, d, J=7.3Hz), 1.30(3H, d, J=6.6Hz), 2.55(6H, s)
46	H	Me	PNB	OH	PNZ	2	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1768, 1690, 1520, 1348, 1212 NMR(CDCl ₃) δ: 1.28(3H, d, J=7.3Hz), 1.35(3H, d, J=6.3Hz), 5.23(2H, s), 5.50(1H, d, J=13.9Hz)
	H	Me	H	OH	H	2	UV _{max} ^{H₂O} nm: 298 IR _{max} ^{KBr} cm ⁻¹ : 1750, 1588, 1383 NMR(D ₂ O) δ: 1.23(3H, d, J=7.3Hz), 1.30(3H, d, J=6.3Hz), 3.47(1H, dd, J=2.6Hz および J=6.3Hz)
47	H	Me	PNB	OH	PNZ	3	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1770, 1690, 1520, 1348, 1208 NMR(CDCl ₃) δ: 1.28(3H, d, J=7Hz), 1.36(3H, d, J=6.3Hz), 5.50(1H, d, J=13.5Hz), 7.65(2H, d, J=8.9Hz)
	H	Me	H	OH	H	3	UV _{max} ^{neat} nm: 298 IR _{max} ^{KBr} cm ⁻¹ : 1752, 1595, 1388 NMR(D ₂ O) δ: 1.22(3H, d, J=7.3Hz), 1.30(3H, d, J=6.3Hz)

表 3



実施例	R ₀	R ₁	R ₂	X	Y	n	スペクトルデータ
48	H	Me	PNB	OH	PNZ	1	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1760, 1685, 1512, 1340 NMR δ(CDCl ₃): 1.27(3H, d, J=7.3Hz), 1.34(3H, d, J=6.3Hz), 5.24(2H, s), 5.48(1H, d, J=13.9Hz), 7.52(2H, d, J=8.9Hz), 7.63(2H, d, J=8.9Hz)
	H	Me	H	OH	H	1	UV _{max} ^{H₂O} nm: 298 IR _{max} ^{KBr} cm ⁻¹ : 1752, 1598, 1395 NMR δ(D ₂ O): 1.22(3H, d, J=7.3Hz), 1.30(3H, d, J=6.3Hz), 3.48(1H, dd, J=2.6Hz および J=5.9Hz)
49	H	Me	PNB	CON ^H _{Me}	PNZ	1	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1768, 1705, 1660, 1524 NMR δ(CDCl ₃): 1.27(3H, d, J=7.3Hz), 1.36(3H, d, J=6.3Hz), 2.72(3H, d, J=4.6Hz), 5.22(2H, s), 5.50(1H, d, J=13.5Hz), 7.52(2H, d, J=8.3Hz), 7.66(2H, d, J=8.6Hz)
	H	Me	H	CON ^H _{Me}	H	1	UV _{max} ^{H₂O} nm: 298 IR _{max} ^{KBr} cm ⁻¹ : 1745, 1642, 1580, 1380 NMR δ(D ₂ O): 1.22(3H, d, J=7.3Hz), 1.31(3H, d, J=6.3Hz), 2.74(3H, s)

参考例 1



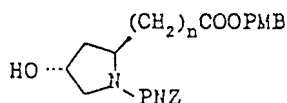
トランス-4-ヒドロキシ-L-プロリン (6.55 g)、トリエチルアミン (7.5 ml) を水 (15 ml) に溶解させ、これに室温でS-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4,6-ジメチル-2-メルカプトピリミジン (15.95 g) のジオキサン (35 ml) 溶液を滴下し、そのまま室温で1.5時間攪拌し、一夜放置した。反応液に氷冷下2N-水酸化ナトリウム (30 ml) を加えエーテルで抽出、エーテル層を1N-水酸化ナトリウム (20 ml) で洗浄後アルカリ水層を合わせ、2N-塩酸水 (100 ml) を用いて塩酸性とし、これを酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を2N-塩酸水で順次洗浄し、芒硝乾燥、溶媒留去し、得られる粗結晶を酢酸エチルでリバルブ精製してトランス1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-L-プロリンを得た。

m.p. : 134.3 ~ 135.5 °C ;

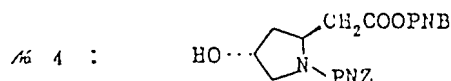
IR_{max}^{neat} (cm⁻¹) : 3430, 1735, 1705, 1510, 1340, 1245, 1160.

次の表4に示すp-メトキシベンジルエステル誘導体は、それぞれに対応するカルボン酸誘導体を用いて上記と同様の方法により得た。

表 4



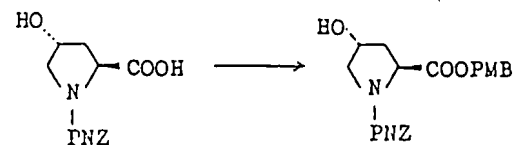
例	n	データ
1	1	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1695, 1606, 1518, 1400, 1360, 1240, 1107
2	2	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1725, 1700, 1608, 1516, 1425, 1400, 1345
3	3	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1720, 1688, 1515, 1400, 1343



IR_{max}^{neat} cm⁻¹: 1740, 1702, 1523, 1405, 1345

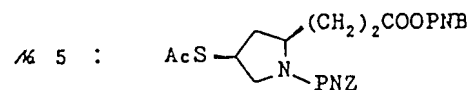
IR_{max}^{Nujol} (cm⁻¹): 3300 (br), 1738, 1660, 1605, 1520, 1340, 1205, 1172, 1070, 965.

参考例 2



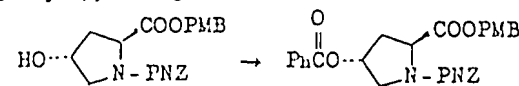
トランス-1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-L-プロリン (15.0 g)、トリエチルアミン (13.5 ml) を乾燥ジメチルホルムアミド (150 ml) に溶解させ、窒素気流下、p-メトキシベンジルクロリド (12.66 ml) を滴下し、70 °C で10時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (500 ml) で希釈し、水洗、芒硝乾燥、溶媒留去し残渣をエーテルから結晶化し、トランス-1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-L-プロリン-p-メトキシベンジルエステルを得た。

m.p. : 83 ~ 85 °C ;



IR_{max}^{neat} cm⁻¹: 1732, 1697, 1515, 1393, 1347.

参考例 3

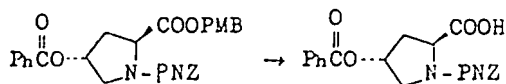


トランス-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-L-プロリン-p-メトキシベンジルエステル (49 g) を乾燥テトラヒドロフラン (300 ml) に溶かし、トリエチルアミン (33 ml) と4-ジメチルアミノピリジン (9.59 g) とベンゾイルクロライド (33.2 g) を加え5時間還流した後、テトラヒドロフランを留去し、残渣を酢酸エチルで希釈し、水洗、希塩酸水洗、水洗、重曹水洗、水洗し、芒硝乾燥後溶媒を留去し、残渣をエーテルより結晶化し、トランス-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-ベンゾイルオキシ-L-プロリン-p-メトキシベ

ンジルエステルを得た。

$$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{NaJol}} \text{ cm}^{-1}: 1740, 1716, 1703, 1608, \\ 1516, 1343。$$

参 考 例 4



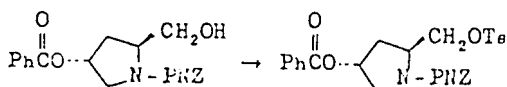
トランス-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-ベンゾイルオキシ-L-プロリン-p-メトキシベンジルエステル(61.3g)にアニソール(12.8ml)を加え、次いでトリフルオロ酢酸(70ml)を加え、室温で30分間撹拌した後、トリフルオロ酢酸を留去し残渣に酢酸エチルを加え、次いで重曹水を加えて析出した結晶を回収し、メタノールに溶かし、6N-塩酸を加えてpH=1とし、酢酸エチルを加え、水洗、硝酸乾燥後溶媒を留去し、トランス-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-ベンゾイルオキシ-L-プロリンを得た。

$$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}: 1720, 1610, 1527, 1436, 1350,$$

(43.1g)を乾燥テトラヒドロフラン(86ml)に溶かし、トリエチルアミン(12.2g)を加え、窒素気流中-10~-15℃でクロルギ酸エチル(13.0g)を滴下し、滴下後同温度で15分間撹拌した後、反応液を濾過し、濾液を0℃で水炭化ホウ素ナトリウム(7.68g)の水(78ml)の溶液に加え、同温度で1時間撹拌した後、反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗、希塩酸水洗、水洗し、酢酸エチル層に重曹水を加え、析出した結晶を濾別し、酢酸エチル層を水洗、硝酸乾燥後、溶媒を留去して、(2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ヒドロキシメチル-4-ベンゾイルオキシ-ピロリジンを得た。

$$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}: 1720, 1530, 1435, 1352, \\ 1280, 1115。$$

参 考 例 6

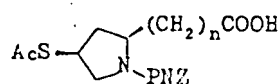


(2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカル

1275, 1114。

次の表5に示すカルボン酸誘導体は、それぞれに対応するp-メトキシベンジルエステル誘導体を用いて上記と同様の方法により得られた。

表 5



n	デ - タ
1	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}: 1690, 1602, 1517, 1400, 1342, 1108$
2	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}: 1600, 1510, 1420, 1393, 1338$
3	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}: 1703, 1528, 1410, 1350, 1110$

参 考 例 5

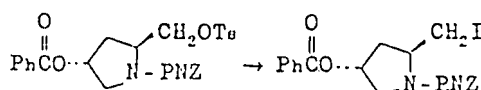


トランス-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-ベンゾイルオキシ-L-プロリン

ボニル-2-ヒドロキシメチル-4-ベンゾイルオキシピロリジン(32.06g)を乾燥ピリジン(64ml)に溶かし、p-トルエンスルホンクロライド(28.02g)を加え、室温で12時間撹拌した後、反応液に水を加え、エーテル-ジクロルメタン(4:1)の溶媒で抽出し、食塩水洗、希塩酸水洗、食塩水洗、重曹水洗、食塩水洗、硝酸乾燥後溶媒を留去して残渣をエーテルより結晶化させ、(2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-p-トルエンスルホンオキシメチル-4-ベンゾイルオキシピロリジンを得た。

$$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}: 1700, 1518, 1342, 1265, \\ 1172, 1090。$$

参 考 例 7

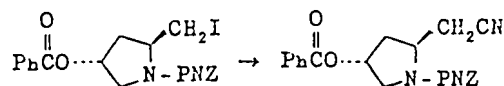


(2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-p-トルエンスルホンオキシメチル-4-ベンゾイルオキシピロリジン(35.82g)

をメチルエチルケトン(90 ml)に溶かし、ヨウ化ナトリウム(19.29 g)を加え、1時間還流した後、反応液を濾過し、濾液の溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶かし、水洗、次亜塩素酸ナトリウム水洗、水洗、芒硝乾燥後、溶媒を留去して、(2S, 4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ヨードメチル-4-ベンゾイルオキシピロリジンを得た。

$$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{Nujol}} \text{ cm}^{-1} : 1710, 1515, 1394, 1275, 1115.$$

参考例 8

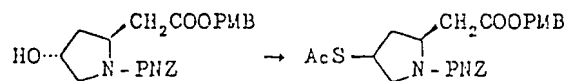


(2S, 4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ヨードメチル-4-ベンゾイルオキシピロリジン(5.24 g)を乾燥ジメチルホルムアミド(26 ml)に溶かし、これにシアニ化ナトリウム(539 mg)を加え、室温で24時間撹拌した後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、水洗、芒

硝液を分液し、水層を6N-HClによりpH=1として酢酸エチルで抽出し、水洗、芒硝乾燥後、溶媒を留去して、(2R, 4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-カルボキシメチル-4-ヒドロキシピロリジンを得た。

$$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{Nujol}} \text{ cm}^{-1} : 1690, 1603, 1517, 1460, 1200, 1116.$$

参考例 10

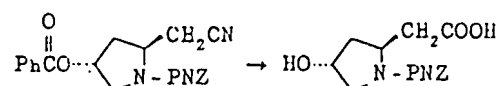


(2R, 4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-p-メトキシベンジルオキシカルボニルメチル-4-ヒドロキシピロリジン(1.40 g)を乾燥テトラヒドロフラン(7 ml)に溶かし、窒素気流中トリフェニルホスフィン(1.18 g)を加え、次いで0℃でジエチルアゾジカルボキレート(783 mg)を加え、同温度で30分間撹拌した後、チオ酢酸(342 mg)を加え、そのまま1時間撹拌した後、反応液を酢酸エチルで希釈し、重曹水洗、

硫酸乾燥後溶媒を留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、(2R, 4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-シアノメチル-4-ベンゾイルオキシピロリジンを得た。

$$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1} : 2250, 1715, 1605, 1520, 1400, 1345, 1275, 1110.$$

参考例 9



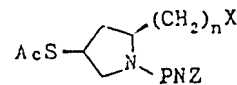
(2S, 4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-シアノメチル-4-ベンゾイルオキシピロリジン(3.0 g)を酢酸(10 ml)及び濃塩酸(10 ml)に溶かし、3時間還流した後、溶媒を留去し、残渣を水(4 ml)に溶かし、次いで1N-NaOH(25 ml)を加え、これに0℃でp-ニトロベンジルオキシカルボニルクロライド(1.53 g)のエーテル(6 ml)及びテトラヒドロフラン(2 ml)の溶液を加え、同温度で30分間撹拌した後、反

水洗、芒硝乾燥し、溶媒を留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、(2R, 4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-p-メトキシベンジルオキシカルボニルメチル-4-アセチルチオピロリジンを得た。

$$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1} : 1700, 1605, 1510, 1400, 1343, 1240.$$

次の表6に示すチオアセテート誘導体は、それぞれに対応するアルコールを用いて、上記と同様の方法により得られた。

表 6



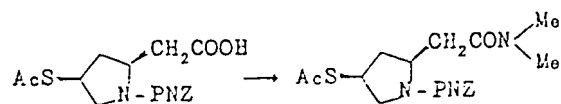
№	X	n	データ
1	NHCONH ₂	1	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1} : 1703(\text{oh}), 1685, 1517, 1400, 1340, 1110$
2	NHCONMe ₂	1	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1} : 1685, 1635, 1520, 1400, 1342, 1115$
3	NHCOOEt	1	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1} : 3430, 1710, 1505, 1340, 1230, 1055$

№	X	n	データ
4	NHAc	1	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1690, 1510, 1395, 1340, 1110, 845
5	OTBDMS	1	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1710, 1525, 1400, 1345, 1253, 1115
6	COOPMB	2	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1730, 1700, 1606, 1516, 1398, 1344, 1242
7	SiMe	1	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1710, 1612, 1528, 1403, 1350, 1108
8	SO ₂ Me	1	IR _{max} ^{Neujol} cm ⁻¹ : 1701, 1522, 1453, 1343, 1300, 1125
9	COOPMB	3	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1732, 1708, 1518, 1345, 1243
10	COO-t-Bu	4	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1720(sh), 1700, 1520, 1400, 1342
11	COOPNB	1	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1740, 1700, 1525, 1403, 1343
12	CH=NNMe ₂	1	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1700, 1518, 1398, 1340
13	CH=N-OMe	1	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1700, 1518, 1393, 1340
14	CN	1	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 2245, 1690, 1512, 1340

リカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し、(2R,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-カルボキシメチル-4-アセチルチオピロリジンを得た。

IR_{max}^{neat} cm⁻¹: 1690, 1602, 1517, 1400, 1342, 1108。

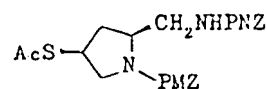
参考例 12



(2R,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-カルボキシメチル-4-アセチルチオピロリジン(125mg)を乾燥ジクロルメタン(1ml)に溶かし、これにオキサリクロライド(0.1ml)及び触媒量のジメチルホルムアミドを加え、室温で2時間攪拌した後、溶媒を留去し、残渣を乾燥ベンゼンに溶かしてベンゼン留去し、この操作を2回繰り返した後、残渣を乾燥ジクロルメタン(2ml)に溶かし、これを窒素気流中0℃でジメチルアミン(45mg)の乾燥ジクロルメタン

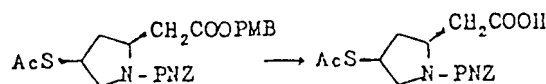
№	X	n	データ
15	OAc	2	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1740, 1705, 1520, 1400, 1345
16	OAc	3	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1740, 1710, 1523, 1402, 1348

№ 17:



IR_{max}^{neat} cm⁻¹: 1725(sh), 1686, 1515, 1407, 1342, 1242。

参考例 11

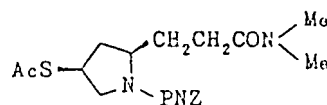


(2R,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-p-メトキシベンジルオキシカルボニルメチル-4-アセチルチオピロリジン(810mg)にアニソール(330mg)を加え、次いでトリフルオロ酢酸(4ml)を加え、室温で30分間攪拌した後、トリフルオロ酢酸を留去し、残渣をシ

(1.5ml)及び乾燥テトラヒドロフラン(0.2ml)の溶液に加え、同温度で30分間攪拌した後、反応液を水洗、希塩酸水洗、水洗、重曹水洗、水洗、芒硝乾燥後溶媒を留去し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し、(2R,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ジメチルアミノカルボニルメチル-4-アセチルチオピロリジンを得た。

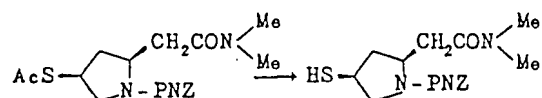
IR_{max}^{neat} cm⁻¹: 1700, 1635, 1518, 1398, 1342, 1100。

上記と同様の方法により、(2R,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-カルボキシエチル-4-アセチルチオピロリジンから(2R,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-(2-ジメチルアミノカルボニルエチル)-4-アセチルチオピロリジンを得た。



IR_{max}^{neat} cm⁻¹: 1690, 1630, 1515, 1400, 1346, 1110。

参 考 例 13



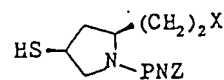
(2R,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ジメチルアミノカルボニルメチル-4-アセチルチオピロリジン(100mg)をメタノール(3ml)に溶かし、窒素気流中、室温で1N-NaOH(0.24ml)を加え、同温度で15分間攪拌した後、1N-HCl(0.24ml)を加え、溶媒を留去し、残渣をジクロロメタンに溶かし、水洗、芒硝乾燥した後溶媒を留去し、(2R,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ジメチルアミノカルボニルメチル-4-メルカプトピロリジンを得た。

IR_{max}^{neat} cm⁻¹: 1700, 1640, 1520, 1400, 1345, 1100。

次の表7に示すメルカプタン誘導体は、対応するチオアセテート誘導体を用い、上記と同様の方法により得た。

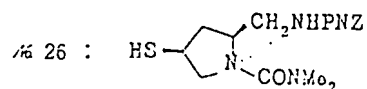
No	X	n	データ
10	OAc	1	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1739, 1708, 1510, 1400
11	OCOEt	1	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1743, 1710, 1520, 1400, 1345, 1260
12	CONH ₂	2	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1680, 1600, 1510, 1395, 1340, 1200
13	CONHMe	2	IR _{max} ^{Nujol} cm ⁻¹ : 1692, 1630, 1520, 1400, 1345
14	CONMe ₂	2	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1705, 1640, 1523, 1403, 1350, 1110
15	SO ₂ Me	1	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1705, 1605, 1522, 1404, 1348, 1103
16	SO ₂ Me	1	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1700, 1604, 1526, 1398, 1340, 1299
17	OH	1	IR _{max} ^{CHCl₃} cm ⁻¹ : 1685, 1608, 1520, 1403, 1303, 1105
18	OMe	1	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1710, 1522, 1430, 1345, 1103
19	CONHMe	3	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1702, 1650, 1520, 1405, 1348
20	CONHMe	4	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1698, 1650, 1518, 1400, 1340
21	COOPNB	2	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1730, 1700, 1508, 1400, 1340

表 7



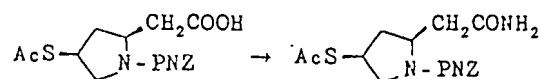
No	Y	n	データ
1	CONH ₂	1	IR _{max} ^{CHCl₃} cm ⁻¹ : 1785, 1605, 1520, 1400, 1343, 1110
2	COOMe	1	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1750, 1695, 1510, 1400, 1342, 1200, 1100
3	NHCONH ₂	1	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1683, 1600, 1515, 1338, 1210, 1100
4	NHCONMe ₂	1	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1690, 1630, 1520, 1398, 1340, 1110
5	NHCOOEt	1	IR _{max} ^{CHCl₃} cm ⁻¹ : 1743, 1710, 1510, 1400, 1340, 1210, 1055
6	NHAc	1	IR _{max} ^{CHCl₃} cm ⁻¹ : 1740, 1680, 1515, 1395, 1340, 1185, 1105, 840
7	OCOMe ₂	1	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1703, 1518, 1400, 1343, 1188, 1102
8	COOPNB	1	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1740, 1700, 1510, 1403, 1345
9	CONHMe	1	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1708, 1520, 1400, 1342, 1255, 1103

No	X	n	データ
22	CONHNMe ₂	1	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1700, 1522, 1400, 1348
23	CH=N-OMe	1	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1700, 1520, 1400, 1343
24	CN	1	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 2240, 1690, 1512, 1333
25	CH=NNMe ₂	1	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1710, 1522, 1402, 1348



IR_{max}^{CHCl₃} cm⁻¹: 1695, 1585, 1470, 1362, 1320。

参 考 例 14



(2R,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-カルボキシメチル-4-アセチルチオピロリジン(82mg)を乾燥テトラヒドロフラ

ン (1.5 ml) に溶かし、トリエチルアミン (33 ㎺) を加え、窒素気流中 -10 ~ -15 °C でクロルギ酸エチル (35 ㎺) を加え、同温度で 30 分間撹拌した後、-40 °C に冷却し、29 % (w/w) アンモニア水溶液 (13 ㎺) を加え、-30 ~ -40 °C で 30 分間撹拌した後、反応液に希塩酸を加え、酸性とし、酢酸エチルを加え、水洗、重曹水洗、水洗、乾燥し、溶媒を留去して残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し、(2R, 4S) - 1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 2 - アミノ - カルボニルメチル - 4 - アセチルチオピロリジンを得た。

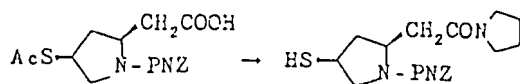
$IR_{\max}^{CHCl_3} \text{ cm}^{-1}$: 1705, 1603, 1518, 1395, 1342, 1260, 1105.

次の表 8 に示すアミド誘導体は、それぞれ対応するカルボン酸を用い、上記と同様の方法により得た。

を加え、窒素気流中 -10 ~ -15 °C でクロルギ酸エチル (65 ㎺) を加え、同温度で 30 分間撹拌した後、-40 °C に冷却し、30 % メチルアミンエタノール溶液 (414 ㎺) を加え、-20 ~ -30 °C で 1 時間撹拌した後、反応液を希塩酸で酸性とし、酢酸エチルを加え、水洗、重曹水洗、水洗、乾燥し、溶媒を留去し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製して (2R, 4S) - 1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 2 - メチルアミノカルボニルメチル - 4 - メルカプトピロリジンを得た。

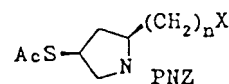
$IR_{\max}^{neat} \text{ cm}^{-1}$: 1700, 1642, 1515, 1458, 1350.

参考例 15-2



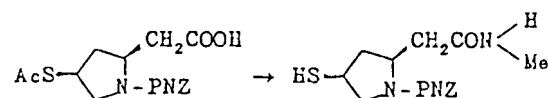
(2R, 4S) - 1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 2 - カルボキシメチル - 4 - アセチルチオピロリジンより参考例 15-1 と同様の反応に付して、(2R, 4S) - 1 - p - ニトロベンジルオキシ

表 8



№	X	n	データ
1	CONH ₂	2	$IR_{\max}^{CHCl_3} \text{ cm}^{-1}$: 1683, 1602, 1518, 1398, 1340, 1110
2	CONHMe	2	$IR_{\max}^{neat} \text{ cm}^{-1}$: 1692, 1633, 1520, 1394, 1340, 1195
3	CONHMe	3	$IR_{\max}^{neat} \text{ cm}^{-1}$: 1695, 1645, 1518, 1400, 1340
4	CONHMe	4	$IR_{\max}^{neat} \text{ cm}^{-1}$: 1690, 1650, 1519, 1400, 1342

参考例 15-1

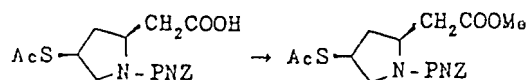


(2R, 4S) - 1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 2 - カルボキシメチル - 4 - アセチルチオピロリジン (153 ㎺) を乾燥テトラヒドロフラン (2 ml) に溶かし、トリエチルアミン (61 ㎺)

カルボニル - 2 - (1 - ピロリジニカルボニルメチル) - 4 - メルカプトピロリジンを得た。

$IR_{\max}^{neat} \text{ cm}^{-1}$: 1700, 1615, 1520, 1430, 1356, 1107.

参考例 16

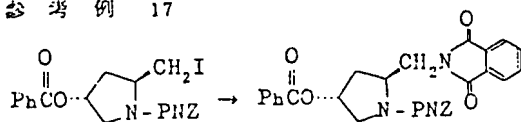


(2R, 4S) - 1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 2 - カルボキシメチル - 4 - アセチルチオピロリジン (148 ㎺) を乾燥ジクロロメタン (2 ml) に溶かし、これにオキザリルクロライド (0.2 ml) 及び触媒量のジメチルホルムアミドを加え、室温で 2 時間撹拌した後、溶媒を留去し、残渣を乾燥ベンゼンに溶かし、ベンゼンを留去し、この操作を 2 回繰り返した後、残渣を乾燥ジクロロメタン (2 ml) に溶かし、これを窒素気流中氷冷下でメタノール (125 ㎺) とトリエチルアミン (81 ㎺) の乾燥ジクロロメタン (1 ml) の溶液に加え、同温度で 2 時間撹拌した後、反応液を水、

希塩酸水の順に洗浄し、芒硝乾燥し、溶媒を留去して、(2R,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-メトキシカルボニルメチル-4-アセチルチオピロリジンを得た。

$$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}: 1736, 1710, 1522, 1406, 1352, 1160.$$

参考例 17

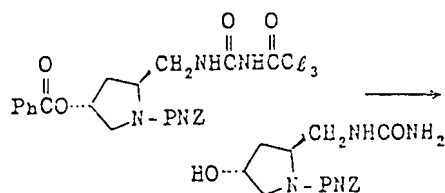


(2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ヨードメチル-4-ベンゾイルオキシピロリジン (5.24 g) を乾燥ジメチルホルムアミド (21 ml) に溶かし、フタルイミドカリウム塩 (2.22 g) を加え、90℃で6時間撹拌した後、反応液に水を加え、酢酸エチル抽出、水洗、芒硝乾燥し、溶媒を留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、(2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-フタルイミドイルメチル-4-ベンゾイルオキ

シピロリジン (5.24 g) を乾燥ジメチルホルムアミド (21 ml) に溶かし、フタルイミドカリウム塩 (2.22 g) を加え、90℃で6時間撹拌した後、反応液に水を加え、酢酸エチル抽出、水洗、芒硝乾燥し、溶媒を留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、(2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-トリクロルアセチルアミノカルボニルアミノメチル-4-ベンゾイルオキシピロリジンを得た。

$$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}: 1710, 1600, 1517, 1440, 1270, 1110.$$

参考例 19

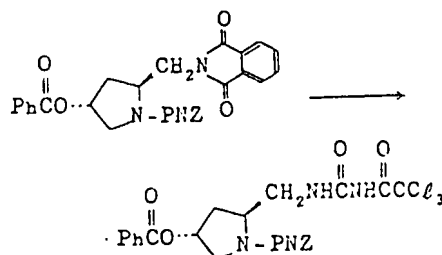


(2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-トリクロルアセチルアミノカルボニルアミノメチル-4-ベンゾイルオキシピロリジン (431 mg) をメタノール (10 ml) に溶かし、1N-水酸化ナトリウム水溶液 (1.48 ml) を加え、室温で1.5時間撹拌した後、1N-塩酸 (1.48 ml) を加え、メタノールを留去し、残渣をジクロルメタンに溶かし、水洗、芒硝乾燥し、溶媒を留去し

シピロリジンを得た。

$$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}: 1775, 1720, 1605, 1522, 1346, 1275.$$

参考例 18

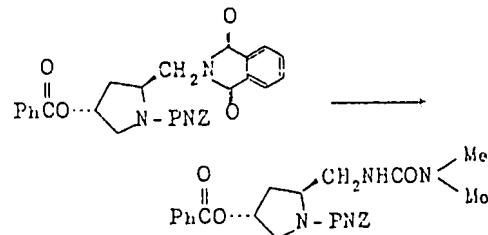


(2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-フタルイミドイルメチル-4-ベンゾイルオキシピロリジン (490 mg) をエタノール (20 ml) に溶かし、ヒドラジン1水和物 (432 mg) を加え、30分間還流した後、反応液を濾過し、濾液の溶媒を留去し、残渣を乾燥テトラヒドロフラン (3 ml) に溶かし、トリクロルアセチルイソシアネート (212 mg) を加え、室温で3時間撹拌した後溶媒を留去し、残渣をシリカゲル薄層クロマト

で、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し、(2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-アミノカルボニルアミノメチル-4-ヒドロキシピロリジンを得た。

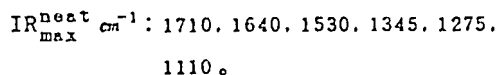
$$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}: 1665, 1596, 1510, 1425, 1336, 1103.$$

参考例 20-1

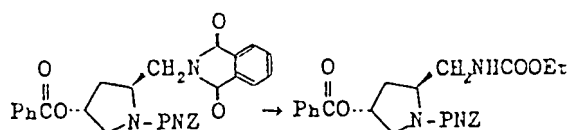


(2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-フタルイミドイルメチル-4-ベンゾイルオキシピロリジン (105 mg) をエタノール (2 ml) に溶かし、ヒドラジン1水和物 (14 mg) を加え、30分間還流した後、反応液を濾過し、濾液の溶媒を留去し、残渣をテトラヒドロフラン (2 ml) に溶かし、トリエチルアミン (115 mg)

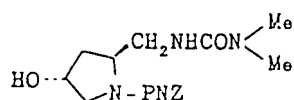
及びジメチルアミノカルボニルクロライド (107 呎) を加え、室温で1時間攪拌した後、反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗、希塩酸水洗、水洗、重曹水洗、水洗し、芒硝乾燥した溶媒を留去し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し、(2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ジメチルアミノカルボニルアミノメチル-4-ベンゾイルオキシピロリジンを得た。



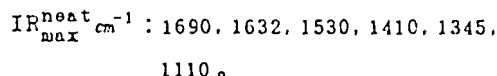
参考例 20-2



(2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-フタルイミドイルメチル-4-ベンゾイルオキシピロリジンを参考例 20-1 と同様の方法で処理し、(2S,4R)-1-p-ニトロベンジ

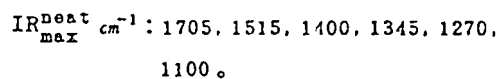


(2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ジメチルアミノカルボニルアミノメチル-4-ベンゾイルオキシピロリジン (145 呎) をメタノール (2.4 ml) に溶かし、これに 1N-NaOH (0.32 ml) を加え、30 分間室温で攪拌した後、1N-HCl (0.32 ml) を加え、メタノールを留去し、残渣にジクロルメタンを加え、水洗、芒硝乾燥し、溶媒を留去し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製して (2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ジメチルアミノカルボニルアミノメチル-4-ヒドロキシピロリジンを得た。

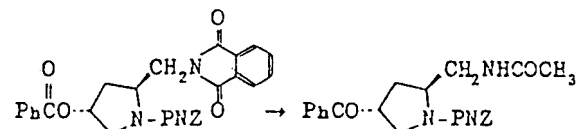


次の表 9 に示すアルコール誘導体は、それぞれ対応する安息香酸エステルを用い、上記と同様の方法により得た。

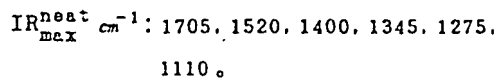
ルオキシカルボニル-2-エトキシカルボニルメチル-4-ベンゾイルオキシピロリジンを得た。



参考例 20-3



(2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-フタルイミドイルメチル-4-ベンゾイルオキシピロリジンを参考例 20-1 と同様の方法で処理し、(2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-アセチルアミノメチル-4-ベンゾイルオキシピロリジンを得た。



参考例 21

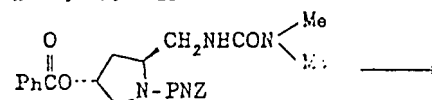
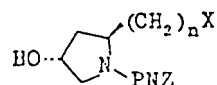
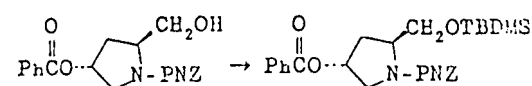


表 9



No	X	n	データ
1	NHCOOEt	1	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}: 1690, 1530, 1410, 1350, 1260$
2	NHAc	1	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}: 1685, 1520, 1425, 1345, 1185, 1110$
3	OTBDMS	1	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}: 1700, 1525, 1430, 1343, 1108, 834$
4	I	1	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}: 1690, 1610, 1520, 1435, 1404, 1350$
5	SMo	1	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}: 1683, 1603, 1518, 1425, 1400, 1342$
6	SO ₂ Mo	1	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}: 1698, 1522, 1403, 1342, 1302, 1120$
7	CN	1	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}: 2235, 1690, 1512, 1333$

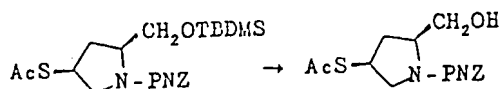
参考例 22



(2S, 4R) - 1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 2 - ヒドロキシメチル - 4 - ベンゾイルオキシピロリジン (1.09 g) を乾燥ジメチルホルムアミド (16.5 ml) に溶かし、イミダゾール (0.46 g) を加え、次いで tert - ブチルジメチルシリルクロライド (0.49 g) を加え、室温で2時間攪拌した後、反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗、硫酸マグネシウム乾燥し、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、(2S, 4R) - 1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 2 - tert - ブチルジメチルシリルオキシメチル - 4 - ベンゾイルオキシピロリジンを得た。

IR_{max}^{neat} cm⁻¹ : 1710, 1520, 1400, 1340, 1265, 1108。

参考例 23

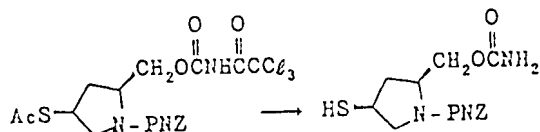


(2S, 4S) - 1 - p - ニトロベンジルオキシカル

ボニル - 2 - ヒドロキシメチル - 4 - アセチルチオピロリジン (0.05 ml) を加え、同温度で1時間攪拌した後、反応液を酢酸エチルで希釈し、重曹水洗、水洗、芒硝乾燥し、溶媒を留去して(2S, 4S) - 1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 2 - トリクロルアセチルアミノカルボニルオキシメチル - 4 - アセチルチオピロリジンを得た。

IR_{max}^{neat} cm⁻¹ : 1722, 1680, 1602, 1400, 1335, 1250, 1102。

参考例 25

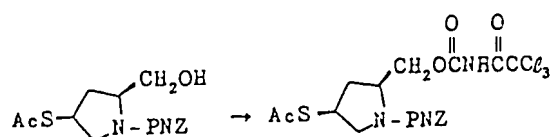


(2S, 4S) - 1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 2 - トリクロルアセチルアミノカルボニルオキシメチル - 4 - アセチルチオピロリジン (121 mg) をメタノール (5.8 ml) に溶かし、窒素気流中室温で1N - NaOH (0.45 ml) を加え、同温度で40分間攪拌した後、1N - HCl (0.45 ml)

ボニル - 2 - tert - ブチルジメチルシリルオキシメチル - 4 - アセチルチオピロリジン (0.85 g) をメタノール (8.5 ml) に溶かし、6N - HCl (0.85 ml) を加え、室温で2.5時間攪拌した後、反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗、硫酸マグネシウム乾燥し、溶媒を留去して、残渣をエーテルより結晶化し(2S, 4S) - 1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 2 - ヒドロキシメチル - 4 - アセチルチオピロリジンを得た。

IR_{max}^{neat} cm⁻¹ : 1695, 1520, 1430, 1402, 1343, 1110。

参考例 24

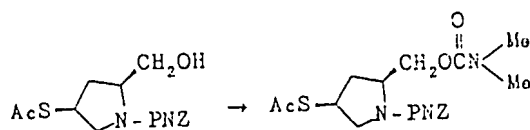


(2S, 4S) - 1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 2 - ヒドロキシメチル - 4 - アセチルチオピロリジン (100 mg) を乾燥酢酸エチル (3 ml) に溶かし、窒素気流中、氷冷下でトリクロルアセ

トンを加え、溶媒を留去し、残渣をジクロルメタンに溶かし、水洗、芒硝乾燥した後溶媒を留去して(2S, 4S) - 1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 2 - アミノカルボニルオキシメチル - 4 - メルカプトピロリジンを得た。

IR_{max}^{neat} cm⁻¹ : 1715, 1603, 1512, 1398, 1360, 1098。

参考例 26



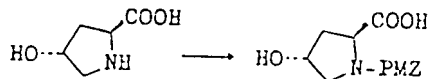
(2S, 4S) - 1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 2 - ヒドロキシメチル - 4 - アセチルチオピロリジン (78 mg) を乾燥ピロリジン (1 ml) に溶かし、4 - ジメチルアミノピロリジン (135 mg) を加え、次いでジメチルアミノカルボニルクロリド (119 mg) を加え、90 - 100℃で20時間攪拌した後、反応液に水を加え、酢酸エチル抽出し酢酸エチル層を、水、希塩酸、水、重曹水、水の順

に洗浄し、芒硝乾燥した後溶媒を留去して (2S, 4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ジメチルアミノカルボニルオキシメチル-4-アセチルチオピロリジンを得た。

$IR_{\max}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 1700, 1515, 1393, 1340, 1185, 1100。

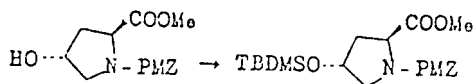
$NMR_{\delta}(\text{CDCl}_3)$: 2.34 (3H, s), 2.89 (6H, s), 5.23 (2H, s)。

例 27



トランス-4-ヒドロキシ-L-プロリン (13.1g) の水 (55ml) の溶液にトリエチルアミン (21ml) を加え、次いで2-p-メトキシベンジルオキシカルボニルチオ-4,6-ジメチルピリミジン (33.44g) のジメチルホルムアミド (55ml) の溶液を加え、室温で12時間攪拌した後、反応液に水を加え、酢酸エチル洗浄し、次いで水層を0℃で冷5N-HClによりpHを2に調整し、酢酸

例 29



トランス-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-L-プロリンメチルエステル (5.18g) を乾燥ジメチルホルムアミド (52ml) に溶かし、これにトリエチルアミン (3.79g)、次いでtert-ブチルジメチルシリルクロライド (3.77g) を加え、室温で3時間攪拌した後反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗、希塩酸水洗、水洗、芒硝乾燥した後溶媒を留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、トランス-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-L-プロリンメチルエステルを得た。

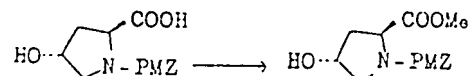
$IR_{\max}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 1750, 1710, 1517, 1415, 1355, 1250, 1115。

次の表10に示すtert-ブチルジメチルシリルエー

ニチルで抽出し、希塩酸水、飽和食塩水の順に洗浄し、芒硝乾燥した後溶媒を留去してトランス-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-L-プロリンを得た。

$IR_{\max}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 1670, 1435, 1350, 1240, 1168。

例 28

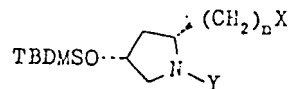


トランス-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-L-プロリン (5.0g) をメタノール (50ml) 及びテトラヒドロフラン (50ml) に溶かし、氷冷下ジアゾメタンのエーテル溶液を、もはや変色が発生しなくなるまで加えた後、一夜室温で放置して溶媒を留去し、トランス-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-L-プロリンメチルエステルを得た。

$IR_{\max}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 1748, 1695, 1518, 1438, 1360, 1250, 1175。

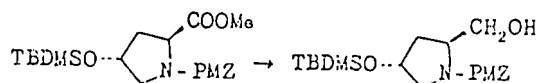
テラ誘導体は、それぞれ対応するアルコールを用い、上記と同様の方法により得られた。

表 10



№	X	Y	n	データ
1	I	PNZ	1	$IR_{\max}^{\text{Nujol}} \text{ cm}^{-1}$: 1690, 1505, 1345, 1130, 1100, 830
2	COOMe	Z	0	$IR_{\max}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 1750, 1710, 1410, 1350, 1250
3	COOMe	PNZ	1	$IR_{\max}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 1740, 1713, 1523, 1400, 1345
4	COOMe	PNZ	2	$IR_{\max}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 1738, 1705, 1523, 1405, 1350

例 30



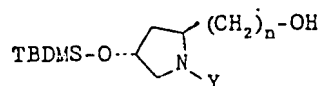
トランス-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ

シ-L-プロリンメチルエステル (5.64 g) を乾燥テトラヒドロフラン (56.4 ml) に溶かし、窒素気流中水素化ホウ素ナトリウム (1.01 g) とヨウ化リチウム (3.52 g) を加え、1 時間還流した後、反応液に水を加え酢酸エチル抽出し、水洗、芒硝乾燥した後、媒を留去し、(2S, 4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-2-ヒドロキシメチル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシピロリジンを得た。

$IR_{\max}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 1670, 1504, 1420, 1405, 1240, 1100。

次の表11に示すアルコール誘導体は、それぞれ対応するメチルエステル誘導体を用い、上記と同様の方法により得られた。

表 11



2-トルエンスルホニルオキシメチル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシピロリジンを得た。

$IR_{\max}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 1700, 1505, 1402, 1354, 1240, 1166。

b) 上記 a) で得られたトシレート誘導体 (6.52 g) を用い、参考例 7 と同様の方法により、(2S, 4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-2-ヨードメチル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシピロリジンを得た。

$IR_{\max}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 1700, 1512, 1405, 1353, 1248, 1100。

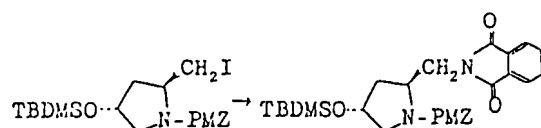
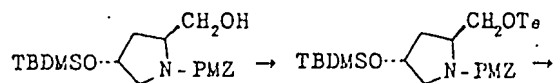
c) 上記 b) で得られたヨード誘導体 (5.99 g) を用い、参考例 17 と同様の方法により、(2S, 4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-2-フタルイミドイルメチル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシピロリジンを得た。

$IR_{\max}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 1757, 1715, 1510, 1390, 1245, 1111。

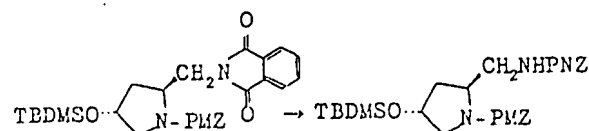
参考例 31-2

№	n	Y	データ
1	1	Z	$IR_{\max}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 1700, 1415, 1355, 1250, 1110
2	3	Z	$IR_{\max}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 1702, 1410, 1358, 1258, 1118
3	2	PNZ	$IR_{\max}^{\text{Nujol}} \text{ cm}^{-1}$: 1678, 1522, 1463, 1402, 1345
4	3	PNZ	$IR_{\max}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 1690, 1525, 1405, 1350

参考例 31-1



a) (2S, 4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-2-ヒドロキシメチル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシピロリジン (4.83 g) を用い、参考例 6 と同様の方法により、(2S, 4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-

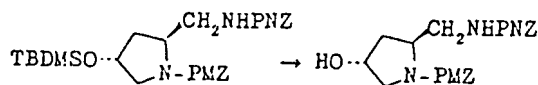


(2S, 4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-2-フタルイミドイルメチル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシピロリジン (1.63 g) をエタノール (31 ml) に溶かし、ヒドラジン 1 水和物 (626 mg) を加え、30 分間還流した後、反応液を濾過し、濾液を溶媒留去し、残渣を乾燥ジクロルメタン (15 ml) に溶かし、窒素気流中トリエチルアミン (291 mg) を加え、次いで氷冷下に p-ニトロベンジルオキシカルボニルクロライド (620 mg) の乾燥ジクロルメタン (3 ml) の溶液を加え、同温度で 1 時間攪拌した後、反応液を水洗、塩酸水洗、水洗、重曹水洗、水洗、芒硝乾燥した後溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して (2S, 4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-2-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-

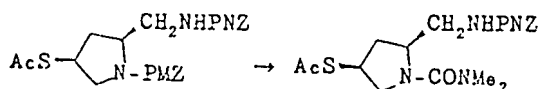
ミノメチル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシピロリジンを得た。

$IR_{\max}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 1720, 1690(sh), 1517, 1345, 1245, 1112。

参考例 32



(2S,4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-2-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノメチル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシピロリジン(850mg)をメタノール(8.5ml)に溶かし、6N-HCl(1ml)を加え、室温で30分間攪拌した後、反応液に酢酸エチルを加え、水洗、芒硝乾燥後溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(2S,4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-2-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノメチル-4-ヒドロキシピロリジンを得た。

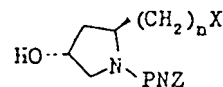


(2S,4S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-2-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノメチル-4-アセチルチオピロリジン(500mg)にアニソール(216mg)を加え、次いでトルフルオロ酢酸(4ml)を加え、室温で1時間攪拌した後、トルフルオロ酢酸を留去し、残渣をジクロルメタンに溶かし、重曹水洗、水洗、芒硝乾燥した後溶媒を留去し、残渣をテトラヒドロフラン(4ml)に溶かし、トリエチルアミン(152mg)及びジメチルアミノカルボニルクロライド(141mg)を加え、室温で30分間攪拌した後反応液に酢酸エチルを加え、水洗、希塩酸水洗、水洗、重曹水洗、水洗、芒硝乾燥した後溶媒を留去し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製して(2S,4S)-1-ジメチルアミノカルボニル-2-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノメチル-4-アセチルチオピロリジンを得た。

$IR_{\max}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 1720(sh), 1680, 1510, 1410, 1342, 1225。

次の表12に示すアルコール誘導体は、それぞれ対応するtert-ブチルジメチルシリルエーテル誘導体を用い、上記と同様の方法により得た。

表 12



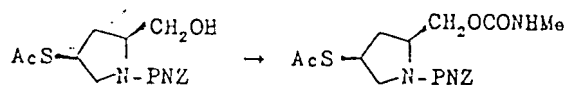
No.	X	n	データ
1	COO-t-Bu	4	$IR_{\max}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 1723(sh), 1700, 1522, 1402, 1345
2	CH=NNMe ₂	1	$IR_{\max}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 1700, 1520, 1400, 1343
3	CH=N-OMe	1	$IR_{\max}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 1690, 1520, 1405, 1350
4	OAc	2	$IR_{\max}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 1740, 1700, 1525, 1415, 1355
5	OAc	3	$IR_{\max}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 1740, 1700, 1525, 1410, 1355

参考例 33

を得た。

$IR_{\max}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 1720, 1695(sh), 1620, 1510, 1446, 1240。

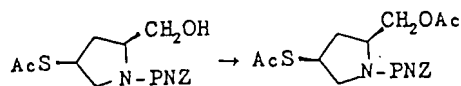
参考例 34-1



(2S,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ヒドロキシメチル-4-アセチルチオピロリジン(200mg)を乾燥テトラヒドロフラン(2ml)に溶かし、これにメチルイソシアネート(0.168ml)を加え、10時間還流した後、反応液を減縮し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し、(2S,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-メチルアミノカルボニルオキシメチル-4-アセチルチオピロリジンを得た。

$IR_{\max}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 1702, 1521, 1402, 1350, 1258, 1110。

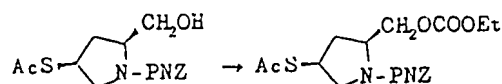
参考例 34-2



(2S, 4S) - 1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 2 - ヒドロキシメチル - 4 - アセチルチオピロリジン (300 ㎎) を乾燥ピリジン (1.5 ml) に溶かし、これに無水酢酸 (1.5 ml) を加え、室温で 5 時間攪拌した後、反応液に水を加え、エーテル抽出し、エーテル層を食塩水洗、希塩酸水洗、食塩水洗、重曹水洗、食塩水洗し、芒硝乾燥後溶媒を留去し (2S, 4S) - 1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 2 - アセトキシメチル - 4 - アセチルチオピロリジンを得た。

$$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}: 1735, 1690, 1512, 1390, 1340, 1225.$$

参考例 34-3



(2S, 4S) - 1 - p - ニトロベンジルオキシカル

ボニル - 2 - ヒドロキシメチル - 4 - アセチルチオピロリジン (1.34 g) を加え、室温で 15 時間攪拌した後、反応液に 1 N - 塩酸水 (3.75 ml) を加え、さらに水を加え、酢酸エチル抽出し、水洗、芒硝乾燥した後溶媒を留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、(2R, 4R) - 1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 2 - (2,2 - ジメトキシカルボニルエチル) - 4 - tert - ブチルジメチルシリルオキシピロリジンを得た。

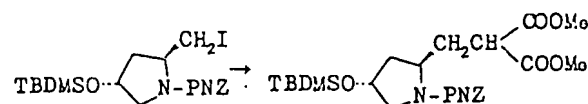
$$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}: 1755, 1710, 1527, 1400, 1350, 1258.$$

上記と同様の方法により、(2S, 4R) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - ヨードメチル - 4 - tert - ブチルジメチルシリルオキシピロリジンより (2R, 4R) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - (2,2 - ジメトキシカルボニルエチル) - 4 - tert - ブチルジメチルシリルオキシピロリジンを得た。

ボニル - 2 - ヒドロキシメチル - 4 - アセチルチオピロリジン (177 ㎎) を乾燥ジクロルメタン (2 ml) に溶かし、これにトリエチルアミン (76 ㎎) と 4 - ジメチルアミノピリジン (61 ㎎) を溶かし、窒素気流中氷冷下クロルギ酸エチル (81 ㎎) を加え、同温度で 3.5 時間攪拌した後、反応液を水、希塩酸水、水、重曹水、水で順次洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を留去し (2S, 4S) - 1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 2 - エトキシカルボニルオキシメチル - 4 - アセチルチオピロリジンを得た。

$$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}: 1740, 1702, 1520, 1400, 1343, 1248.$$

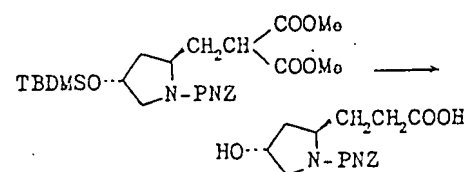
参考例 35



50 ㉪水素化ナトリウム (180 ㎎) の乾燥ジメチルホルムアミド (12.5 ml) の懸濁液に、窒素気流中マロン酸ジメチル (660 ㎎) を加え、室温で 15

$$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}: 1735, 1700, 1430, 1403, 1342.$$

参考例 36

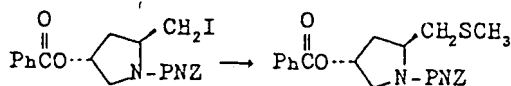


(2R, 4R) - 1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 2 - (2,2 - ジメトキシカルボニルエチル) - 4 - tert - ブチルジメチルシリルオキシピロリジン (1.04 g) をメタノール (6 ml) に溶かし、室温で 4 N - 水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) を加え、同温度で 1.5 時間攪拌した後、反応液に 6 N - 塩酸水 (6 ml)、次いでテトラヒドロフラン (5 ml) を加え、室温で 2 日間攪拌した後、反応液に水、次いで重曹水を加え、アルカリ性とし、水層をエーテル洗浄し、水層を塩酸水により pH 1 として、酢酸エチル抽出し、水洗、芒硝乾燥した後溶媒を留去して、(2R, 4R) - 1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 2 - (2 - カルボ

キシエチル)-4-ヒドロキシピロリジンを得た。

$$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}: 1710, 1610, 1524, 1435, 1410, 1352.$$

参考例 37



(2S, 4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ヨードメチル-4-ベンゾイルオキシピロリジン (1.05 g) をジメチルホルムアミド (10 ml) に溶かし、これに 15 当量メチルメルカプタンナトリウム塩水溶液 (1.40 g) を加え、窒素気流中室温で 30 分間攪拌した後、反応液に酢酸エチルを加え、水洗し、芒硝乾燥後溶媒を留去し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し (2S, 4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-メチルチオメチル-4-ベンゾイルオキシピロリジンを得た。

$$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{ (cm}^{-1}\text{)}: 1700, 1597, 1518, 1392, 1339, 1263.$$

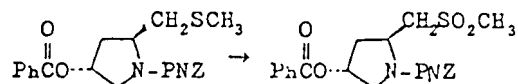
(2S, 4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ヒドロキシメチル-4-アセチルチオピロリジン (354 当量) のジクロルメタン (30 ml) の溶液に氷冷下、常法により調製したジアゾメタンジェチルエーテル溶液を加え、次いで触媒量の三フッ化ホウ素-エーテル錯体を加え、同温度で 5 分間攪拌した後、反応液を食塩水で洗浄し、ジクロルメタン層を溜過し、溜液を重曹水洗、食塩水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し、(2S, 4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-メトキシメチル-4-アセチルチオピロリジンを得た。

$$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{ (cm}^{-1}\text{)}: 1700, 1685, 1516, 1392, 1340, 1100.$$

参考例 40

次の表13に示すメタンスルホン酸誘導体は、それぞれ対応するアルコールを用い、p-トルエンスルホンニトロリドをメタンスルホンニトロクロリドに変えて、参考例6に記載の方法に準じて行うこ

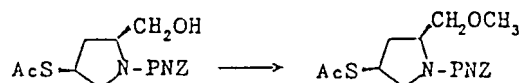
参考例 38



(2S, 4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-メチルチオメチル-4-ベンゾイルオキシピロリジン (330 当量) を乾燥クロロホルム (3.3 ml) に溶かし、これに m-クロル過安息香酸 (385 当量) を加え、6 時間還流した後、反応液にエーテルを加え、重曹水洗、食塩水洗し、芒硝乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し、(2S, 4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-メチルスルホニルメチル-4-ベンゾイルオキシピロリジンを得た。

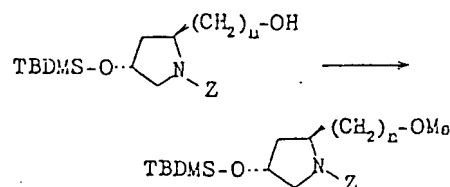
$$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{ (cm}^{-1}\text{)}: 1719, 1692, 1518, 1450, 1345, 1299.$$

参考例 39



とにより得られた。

表 13

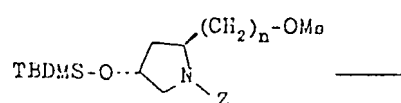


例	n	データ
1	1	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}: 1700, 1410, 1350, 1250, 1172$
2	3	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}: 1698, 1410, 1352, 1250, 1175$

参考例 41

次の表14に示すヨウ素化合物は、参考例7に記載の方法に準じてメタンスルホン酸誘導体を処理し、得られた。

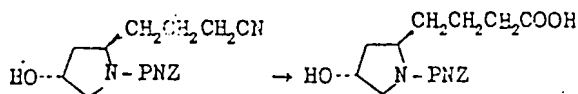
表 14



(2R, 4R) - 2 - (3 - シアノプロピル) - 4 - *t* - ブチルジメチルシリルオキシピロリジン (1.02 g) のジオキサン (22 ml) - 水 (15.5 ml) の溶液に 4 N - 水酸化ナトリウム (7 ml) を加え、2 時間還流した後反応液を 6 N - 塩酸により中和し、溶媒留去、残渣を水 (10 ml) に溶かし、次いでトリエチルアミン (0.98 ml) を加え、さらに 2 - (p - ニトロベンジルオキシカルボニル) - 4, 6 - ジメチルピリミジン (1.67 g) のジメチルホルムアミド (20 ml) の溶液を加え、室温で 5 時間攪拌した後、反応液に酢酸エチルで希釈し、次いで食塩水、希塩酸水、食塩水の順に洗浄し、芒硝乾燥、溶媒留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製し、(2R, 4R) - 1 - (p - ニトロベンジルオキシカルボニル) - 2 - (3 - シアノプロピル) - 4 - ヒドロキシピロリジンを得た。

IR_{max}^{neat} cm⁻¹: 2250, 1700, 1520, 1402, 1345.

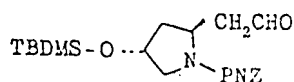
参 考 例 47



プロピル) - 4 - *t* - ブチルジメチルシリルピロリジン (1.30 g) の乾燥ジクロルメタン (6.2 ml) を -50℃ ~ -60℃ で加え、同温度で 15 分間攪拌した後、トリエチルアミン (2.2 ml) を -50℃ ~ -60℃ で加え、加えた後室温にもどし反応液を食塩水、希塩酸水、食塩水の順に洗浄し、芒硝乾燥溶媒留去し、(2R, 4R) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - (2 - ホルミルエチル) - 4 - *t* - ブチルジメチルシリルオキシピロリジンを得た。

IR_{max}^{neat} cm⁻¹: 1703, 1413, 1359, 1255, 1110.

上記と同様の方法により、(2R, 4R) - 1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 2 - ヒドロキシエチル - 4 - *t* - ブチルジメチルシリルオキシピロリジンより (2S, 4R) - 1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 2 - ホルミルメチル - 4 - *t* - ブチルジメチルシリルオキシピロリジンを得た。

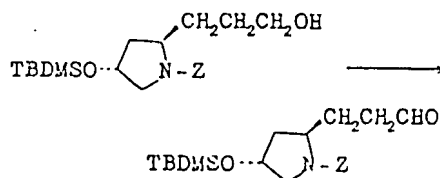


IR_{max}^{neat} cm⁻¹: 1723(oh), 1703, 1520, 1400, 1342.

(2R, 4R) - 1 - (p - ニトロベンジルオキシカルボニル) - 2 - (3 - シアノプロピル) - 4 - ヒドロキシピロリジン (353 mg) を用い参考例 1 - 9 と同様の方法により、(2R, 4R) - 1 - (p - ニトロベンジルオキシカルボニル) - 2 - (3 - カルボキシプロピル) - 4 - ヒドロキシピロリジンを得た。

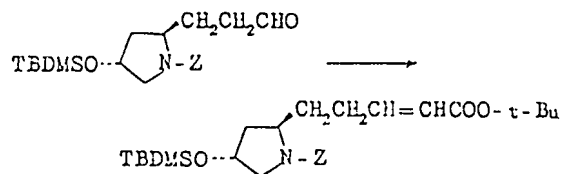
IR_{max}^{neat} cm⁻¹: 1700, 1608(oh), 1518, 1402, 1343.

参 考 例 48

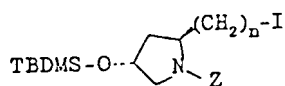


シウ酸クロライド (0.32 ml) の乾燥ジクロルメタン (7.9 ml) の溶液に窒素気流中 -45℃ ~ -56℃ で乾燥ジメチルスルホキシド (0.56 ml) を加え、同温度で 20 分間攪拌した後、(2R, 4R) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - (3 - ヒドロキシ

参 考 例 49

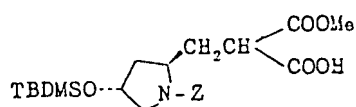
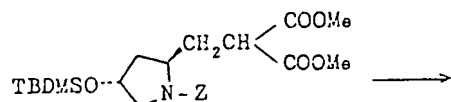


t - ブチルオキシカルボニルメチルトリフェニルホスホニウムブロマイド (2.15 g) をジクロルメタン (40 ml) に溶かし、これに飽和重曹水 (30 ml) を加え、室温で 5 分間攪拌し、ジクロルメタン層を分液し芒硝乾燥、芒硝を伊別し、溶液に (2R, 4R) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - (2 - ホルミルエチル) - 4 - *t* - ブチルジメチルシリルオキシピロリジン (1.29 g) のジクロルメタン (30 ml) の溶液を加え、30 分間還流し、溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト精製し、(2R, 4R) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - (3 - *t* - ブトキシカルボニルメチリデンプロピル) - 4 - *t* - ブチルジメチルシリルオキシピロリジンを得た。



№	n	データ
1	1	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1700, 1403, 1353, 1250, 1103
2	3	IR _{max} ^{neat} cm ⁻¹ : 1700, 1405, 1352, 1250, 1102

参考例 42

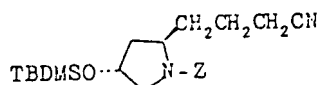
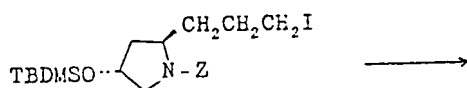


(2R,4R)-1-ペンジロキシカルボニル-2-(2,2-ジメトキシカルボニル)エチル-4-
t-ブチルジメチルシリルオキシピロリジン(18
g)をメタノール(180ml)に溶かし、次いで
1N-水酸化ナトリウム水溶液(36ml)を加え、

ルエチル)-4-t-ブチルジメチルシリルオキ
シピロリジンを得た。

IR_{max}^{neat} cm⁻¹: 1740, 1705, 1410, 1358, 1258。

参考例 44



(2R,4R)-1-ペンジロキシカルボニル-2
-(3-ヨードプロピル)-4-t-ブチルジメ
チルシリルオキシピロリジン(3.03g)を用い、
参考例1-8と同様の方法により(2R,4R)-1
-ペンジロキシカルボニル-2-(3-シアノ
プロピル)-4-t-ブチルジメチルシリルオキ
シピロリジンを得た。

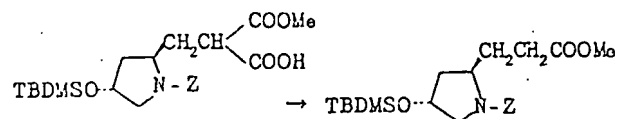
IR_{max}^{neat} cm⁻¹: 2250, 1705, 1415, 1358, 1255,
1112。

参考例 45

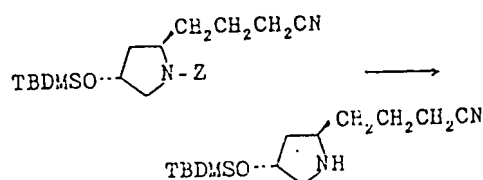
室温で18時間攪拌した後、反応液に1N-塩酸水
(36ml)を加え、溶媒留去し、残渣を酢酸エチルで
希釈し、食塩水洗、硝酸乾燥、溶媒留去し、(2R,4R)
-1-ペンジロキシカルボニル-2-(2-カルボ
キシ-2-メトキシカルボニルエチル)-4-t-ブ
チルジメチルシリルオキシピロリジンを得た。

IR_{max}^{neat} cm⁻¹: 1732, 1710, 1680, 1420, 1350。

参考例 43



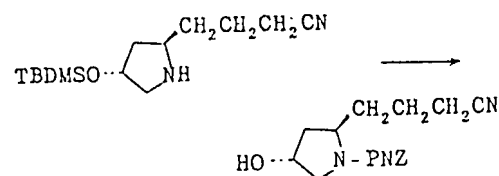
(2R,4R)-1-ペンジロキシカルボニル-2
-(2-カルボキシ-2-メトキシカルボニルエ
チル)-4-t-ブチルジメチルシリルオキシピ
ロリジン(18.0g)を乾燥ジメチルスルホキシド
(90ml)に溶かし、140℃で3時間攪拌した後、
反応液を氷水に加え、酢酸エチル抽出、水洗、硝
酸乾燥、溶媒留去し、(2R,4R)-1-ペンジロ
キシカルボニル-2-(2-メトキシカルボニ



(2R,4R)-1-ペンジロキシカルボニル-2
-(3-シアノプロピル)-4-t-ブチルジメ
チルシリルオキシピロリジン(1.69g)のエタノ
ール(34ml)の溶液に5gパラジウム-カーボン
(338mg)を加え、常温常圧で2時間接触還元し
た後、触媒を濾過し母液を溶媒留去し、(2R,4R)
-2-(3-シアノプロピル)-4-t-ブチル
ジメチルシリルオキシピロリジンを得た。

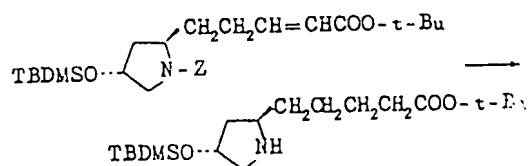
IR_{max}^{neat} cm⁻¹: 2245, 1460, 1250, 1080。

参考例 46



IR_{max}^{neat} cm⁻¹: 1702, 1649, 1408, 1363, 1148。

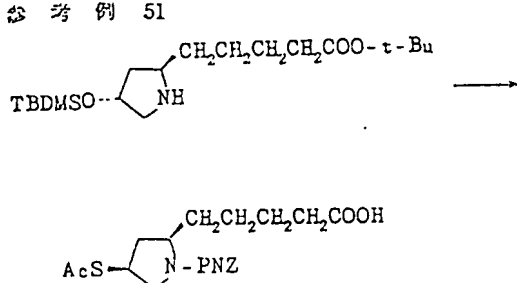
参考例 50



(2R, 4R) - 1 - ペンシルオキシカルボニル - 2 - (3 - t - ブトキシカルボニルメチリデンプロピル - 4 - t - ブチルジメチルシリルオキシピロリジン (1.17g) のエタノール (24ml) の溶液に 5g パラジウム - カーボン (350mg) を加え、常圧で 3 時間加熱水素添加した後、触媒を分別し、溶媒留去し、(2R, 4R) - 2 - (4 - t - ブトキシカルボニル - 4 - t - ブチルジメチルシリルオキシピロリジン) を得た。

IR_{max}^{neat} cm⁻¹: 1730, 1460, 1365, 1250, 1147。

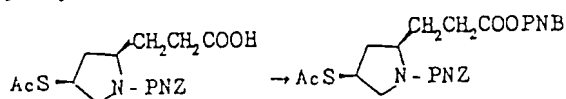
参考例 51



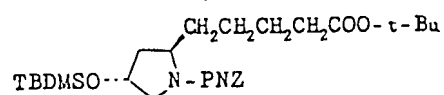
(2R, 4S) - 1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 2 - (4 - t - ブチルオキシカルボニル - 4 - アセチルチオピロリジン (493mg) をトリフルオロ酢酸 (2.5ml) に溶かし、室温で 15 分間攪拌した後、トリフルオロ酢酸を留去し、(2R, 4S) - 1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 2 - (4 - カルボキシブチル) - 4 - アセチルチオピロリジンを得た。

IR_{max}^{neat} cm⁻¹: 1702, 1520, 1402, 1343。

参考例 53



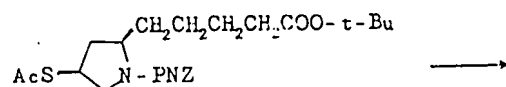
(2R, 4S) - 1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 2 - (2 - カルボキシエチル) - 4 - アセチルチオピロリジン (323mg) の乾燥ジメチルホルムアミド (3.3ml) の溶液に トリエチルアミン



(2R, 4R) - 2 - (4 - t - ブチルオキシカルボニル - 4 - t - ブチルジメチルシリルオキシピロリジン (770mg) をテトラヒドロフラン (7ml) に溶かし、2 - p - ニトロベンジルオキシカルボニルチオ - 4, 6 - ジメチルピリミジン (719mg) を加え、室温で 2 時間攪拌した後、反応液を酢酸エチルで希釈し、食塩水、希塩酸水、食塩水の順に洗浄し、芒硝乾燥、溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト精製し、(2R, 4R) - 1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 2 - (4 - t - ブチルオキシカルボニル - 4 - t - ブチルジメチルシリルオキシピロリジン) を得た。

IR_{max}^{neat} cm⁻¹: 1730(oh), 1712, 1528, 1402, 1350。

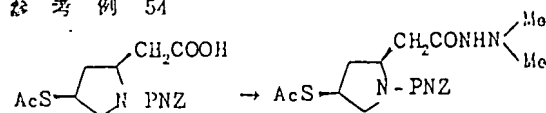
参考例 52



(150mg) を加え、次いで p - ニトロベンジルプロマイド (324mg) を加え、そのまま室温で 3.5 時間攪拌した後、反応液に水を加え、酢酸エチル抽出、重曹水洗、水洗、希塩酸水洗、水洗し、芒硝乾燥後溶媒留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し (2R, 4S) - 1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 2 - (2 - p - ニトロベンジルオキシカルボニルエチル) - 4 - アセチルチオピロリジンを得た。

IR_{max}^{neat} cm⁻¹: 1732, 1697, 1515, 1393, 1342。

参考例 54



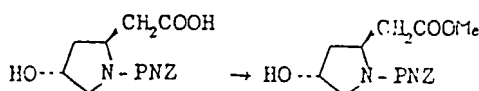
(2R, 4S) - 1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 2 - カルボキシメチル - 4 - アセチルチオピロリジン (218mg) の乾燥テトラヒドロフラン (2.2ml) の溶液に 1,1' - ジメチルヒドラジン (63mg) 及び N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド (159mg) を加え、室温で 3 時間攪拌した後、

反応液を濾過し、濾液を溶媒留去し残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し、

(2R,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-[(1,1-ジメチルヒドラジノカルボニルメチル)-4-アセチルチオピロリジン]を得た。

IR_{max}^{neat} cm⁻¹: 1700, 1660, 1515, 1418, 1340。

参 考 例 55



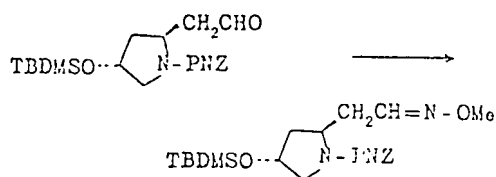
(2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-カルボキシメチル-4-ヒドロキシピロリジン (5.39 g) の乾燥メタノール (54 ml) の溶液に濃硫酸 (0.9 ml) を加え、4 時間還流した後、反応液に 1 N-水酸化ナトリウム水溶液を加え、中和し、溶媒留去し、残渣に酢酸エチルを加え、水洗し、芒硝乾燥後溶媒留去し、(2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-メトキシカルボニルメチル-4-ヒドロキシを得た。

IR_{max}^{neat} cm⁻¹: 1740, 1708, 1525, 1440, 1348。

した後、反応液に酢酸エチルを加え、水洗し、芒硝乾燥後、溶媒留去し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し、(2R,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-(2-ジメチルヒドラゾノエチル)-4-t-ブチルジメチルシリルオキシピロリジンを得た。

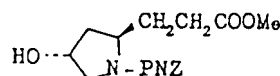
IR_{max}^{neat} cm⁻¹: 1713, 1528, 1405, 1348。

参 考 例 57



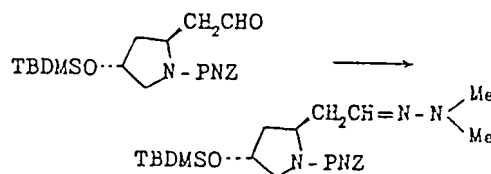
メトキシアミン塩酸塩 (124 mg) の水 (4 ml) の溶液に室温で酢酸ナトリウム (244 mg) を加え、次いで (2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ホルミルメチル-4-t-ブチルジメチルシリルオキシピロリジン (418 mg) のエタノール (5 ml) の溶液を加え、同温度で 30 分間撹拌した後、反応液に酢酸エチルで希釈し、水洗、

上記の参考例と同様にして、(2R,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-(2-メトキシカルボニルエチル)-4-ヒドロキシピロリジンを得た。



IR_{max}^{neat} cm⁻¹: 1730, 1688, 1523, 1352。

参 考 例 56

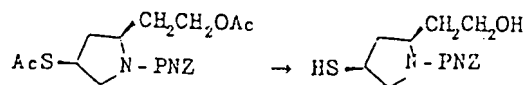


(2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ホルミルメチル-4-t-ブチルジメチルシリルオキシピロリジン (423 mg) のエタノール (2 ml) の溶液に室温で 1,1-ジメチルヒドラジン (65 mg) を加え、同温度で 15 分間撹拌

直後水洗し、芒硝乾燥後、溶媒留去し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し、(2R,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシ-2-(2-メトキシイミノエチル)-4-t-ブチルジメチルシリルオキシピロリジンを得た。

IR_{max}^{neat} cm⁻¹: 1705, 1523, 1400, 1343。

参 考 例 58

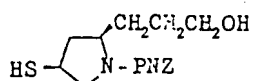


(2R,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-(2-アセトキシエチル)-4-アセチルチオピロリジン (204 mg) をメタノール (5 ml) に溶かし、次いで窒素気流中室温で 1 N-水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、同温度で 30 分間撹拌した後、反応液に 1 N-塩酸水 (1.2 ml) を加え、次いで酢酸エチルで希釈し、食塩水洗を 5 回した後、芒硝乾燥し、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、(2R,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボ

ニル-2-(2-ヒドロキシエチル)-4-メルカ
プトピロリジンを得た。

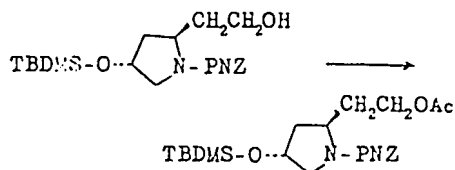
$IR_{\max}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 1690, 1522, 1432, 1408, 1348。

上記の参考例と同様にして(2R,4S)-1-p-
ニトロベンジルオキシカルボニル-2-(3-ヒ
ドロキシプロピル)-4-メルカプトピロリジン
を得た。



$IR_{\max}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 1695, 1522, 1433, 1410, 1350。

参考例 59

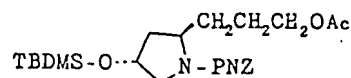


(2R,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニ
ル-2-(2-ヒドロキシエチル)-4-tert-ブチ
ルジメチルシリルオキシピロリジン(900mg)を
乾燥ピリジン(2.25ml)に溶かし、次いで室温で

無水酢酸(2.25ml)を加え、同温度で1時間攪拌
した後、反応液をエーテルで希釈し、次いで食塩
水、希塩酸、食塩水、重曹水、食塩水の順に洗浄
し、芒硝乾燥後、溶媒を留去し、(2R,4R)-1-
p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-(2-
アセトキシエチル)-4-tert-ブチルジメチルシリ
ルオキシピロリジンを得た。

$IR_{\max}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 1739, 1705, 1522, 1408, 1350。

上記参考例と同様にして(2R,4R)-1-p-ニ
トロベンジルオキシカルボニル-2-(3-アセト
キシプロピル)-4-tert-ブチルジメチルシリルオ
キシピロリジンを得た。



$IR_{\max}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 1739, 1712, 1522, 1401, 1345。

代理人 弁理士(8108)大 阪 邦 久

第1頁の続き

優先権主張

②昭60(1985)1月9日③日本(JP)④特願 昭60-1925

②昭60(1985)1月7日③日本(JP)④特願 昭60-577

②昭60(1985)9月25日③日本(JP)④特願 昭60-211857

②発明者

加 藤 益 弘 宝塚市高司4丁目2番1号 住友製薬株式会社内